Collection Questions & Réponses

Nouvelle édition 2004

une collection de 25 volumes couvrant tout le programme, au prix unitaire de 9 €











Indispensable pour réussir l'ENC !

9,00 €

9 782841 364008

12

QUESTIONS - REPONSES

12

EPREUVES NATIONALES CLASSANTES

IMMUNOLOGIE HEMATOLOGIE

A. HAKIME - O. CLAUDE
J. LEFEVRE

VG
Editions
Vernazobres - Grego

INTERNAT 2004

L'INTERNAT EN QUESTIONS REPONSES

IMMUNOLOGIE HEMATOLOGIE

A. HAKIME - O. CLAUDE
J. LEFEVRE

12

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, photographie, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefacon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Editions Vernazobres-Grego
74, bd de l'Hôpital
75013 Paris
Tel : 01.44.24.13.61

ISBN : 2-84136-400-3

REMERCIEMENTS

A ma famille pour son soutient de tous les instants,
A mes amis,
Aux médecins qui m'ont aidé pour la rédaction de ce livre et qui m'ont formé :

Pr Jean-Paul Chigot,
Dr Pascal Fangio,
Dr José Hobeika,
Dr Rémi Houdart,
Dr Luc Kerboull,
Pr Jean-Yves Lazennec,
Pr Fabrice Ménégaux,
Dr Francois Pauthier,
Dr Cécile Poulain,
Pr Gérard Saillant,
Dr Antoine Schaetz,
Dr Marc Schneider,

A mes sous-colleurs, Etienne et Gaspard, futurs internistes,
A Sarah, future psychiatre,

« …/…
Mon étoile mon été
Mon étonnement des roses
Toi qui de toutes les choses
Est l'éclat qui m'est resté

Mon étoile bleue et blanche
Ma douleur et ma folie
Ma mémoire et mon oubli
Mon étoile aux milles branches
…/… »

Aragon – Les Genêts
Le fou d'Elsa

Jérémie LEFEVRE

TABLE DES MATIERES

HEMATOLOGIE

IMMUNOLOGIE

HEMATOLOGIE

- SYNDROME HEMORRAGIQUE

N° 330 : PURPURA CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

N° 335 : THROMBOPENIE

N° 339 : TROUBLE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

-Allongement du temps de saignement

-Maladie de Willebrand

-Allongement du temps de céphaline Kaolin ou TCK (TCA)

-Allongement du temps de Quick

-Anticoagulants circulants

-Coagulation intra-vasculaire disséminée

-Hémophilie

N° 178 : TRANSFUSIONS SANGUINES ET PRODUITS DERIVES DU SANG. HEMOVIGILANCE.

-Bases immunologiques de la transfusion

-Produits sanguins, indications, prescriptions

-Complications des transfusions, conduite à tenir

-Hémovigilance

N° 311 : EOSINOPHILIE

N° 182 : ACCIDENT DES ANTICOAGULANTS

N° 202 : ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG

- TRAITEMENTS EN ONCO-HEMATOLOGIE

SYNDROME HEMORRAGIQUE

1°) Citez les différents sièges des hémorragies.

2°) Comment apprécier l'importance et la gravité d'un syndrome hémorragique ?

3°) Quel sera votre interrogatoire devant un syndrome hémorragique ?

4°) Quel est votre bilan de base en urgence devant un syndrome hémorragique ?

1°) Citez les différents sièges des hémorragies.

- Cutanées : hématome, purpura
- Muqueuses : gingivorragies, épistaxis, ménorragies
- Viscérales : hémoptysie, hématémèse, méléna
- Internes : hémarthrose, hématome profond.

2°) Comment apprécier l'importance et la gravité d'un syndrome hémorragique ?

Etat hémodynamique : fréquence cardiaque, TA, diurèse
Recherche des signes hémorragiques associés.

Apprécier la menace d'une :

- hémorragie cérébroméningée : céphalée, syndrome méningé, trouble de la conscience
- hémorragie rétinienne : fond d'œil
- bulles hémorragiques buccales

3°) Quel sera votre interrogatoire devant un syndrome hémorragique ?

Antécédents familiaux (arbre généalogique) et personnels
Terrain : sexe (seuls les garçons sont touchés dans l'hémophilie, les 2 sexes peuvent être atteints dans la maladie de Willebrand
Médicament :

- pouvant interférer avec l'hémostase (AVK, aspirine, héparine)
- pouvant être responsable d'un purpura.

Anamnèse :

- datez le début du syndrome hémorragique
- décrivez le type du saignement et les circonstances de survenue pour chaque épisode hémorragique
- chercher des circonstances ou une tendance hémorragique préexistante aurait dû se manifester (chirurgie, accouchement, prise d'aspirine).

4°) Quel est votre bilan de base en urgence devant un syndrome hémorragique ?

- Groupe, Rh, RAI
- Bilan d'hémostase de dépistage
  - Temps de saignement et plaquette (pour l'hémostase primaire)
  - TP, TCK, fibrinogène, temps de thrombine (pour coagulation)
- NFS-VS

N° 330 : PURPURA CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

Devant un purpura chez l'enfant ou l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

1°) Quelle est la définition d'un purpura ?

2°) Quelle est la physiopathologie d'un purpura ?

3°) Devant tout purpura, quel est le signe clinique majeur qu'il faut rechercher systématiquement ?

4°) Un purpura vasculaire peut-il être associé à des hémorragies muqueuses ?

5°) S'il s'agit d'un purpura fébrile, quelle est votre conduite à tenir ?

6°) Quels sont les 2 types de purpura vasculaire ?

7°) Comparer un purpura hématologique et un purpura vasculaire.

8°) Quelles sont les premières mesures pratiques à prendre devant un purpura (en dehors du bilan étiologique) ?

9°) Quel examen complémentaire vous permettra d'affirmer le diagnostic de vascularité nécrosante ? Quel en est le résultat ?

10°) Quel est votre bilan ?

11°) Quelles sont les étiologies des vascularites nécrosantes ?

12°) Comment poser le diagnostic de purpura mécanique par fragilité capillaire ?

13°) Quelles en sont les causes ?

14°) Quelles sont les causes emboliques responsables de purpura ?

1°) Quelle est la définition d'un purpura ?

- Taches hémorragiques pourpres (liés à une extravasation spontanée des hématies hors des vaisseaux)
- NON EFFACABLE A LA VITROPRESSION +++
- Disparaissant en quelques jours sans séquelles en passant par les différentes teintes de la biligénie locale.
- Disséminé ou siégeant préférentiellement sur les parties déclives (membre inférieur) et aux points de pression.
- A rechercher également sur les muqueuses : face interne de la joue, voile du palais.

2°) Quelle est la physiopathologie d'un purpura ?

Un purpura traduit une anomalie de l'hématose **primaire** faisant intervenir :

- les plaquettes (thrombopénie ou thrombopathie congénitale ou acquise)
- les vaisseaux (vascularité ou fragilité capillaire)

3°) Devant tout purpura, quel est le signe clinique majeur qu'il faut rechercher systématiquement ?

La TEMPERATURE

En effet tout purpura fébrile est un purpura fulminans jusqu'à preuve du contraire, mais il peut également s'agir d'une infection chez un sujet ayant une pancytopénie et donc une neutropénie.

4°) Un purpura vasculaire peut-il être associé à des hémorragies muqueuses ?

Non, il n'existe pas d'hémorragie des muqueuses dans les purpuras vasculaires.

5°) S'il s'agit d'un purpura fébrile, quelle est votre conduite à tenir ?

Urgence majeure, hospitalisation en urgence, en réanimation et isolement du patient

Le pronostic dépend de la rapidité du traitement du choc et de l'administration de l'antibiothérapie

2 abords veineux périphériques,

Commencer antibiothérapie ; β-lactamines : C3G : Rocéfine® (céftriaxone) 1 g IVL chez l'adulte, 50 mg/Kg chez l'enfant

PENDANT LA THERAPEUTIQUE : réalisation d'un bilan :

Groupe, Rh, RAI, NFS, hémostase, ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, phosphorémie, Gaz du sang, hémocultures, radiographie pulmonaire

PL après le traitement du choc, recherche d'antigène soluble (sang et PL)

Remplissage vasculaire ELOHES

Antipyrétique paracétamol

Surveillance efficacité et tolérance du traitement

Notamment du choc : diurèse

Cercler les limites du purpura

Déclaration obligatoire de la méningite à méningocoque

Prophylaxie du patient et des sujets contacts :

- Rifampicine® : 20 mg/Kg /j per os en 2 prises pendant 2 jours
- En cas de contre-indications : Spiramycine® 3 millions d'unités deux fois par jour pdt 2 jours
- Vaccination si méningocoque A ou C

Attention à la formulation de la question : à la question quel est votre bilan avant le traitement, répondre : rien, il s'agit d'un des rares cas où le traitement du choc et l'antibiothérapie doivent précéder les prélèvements biologiques.

6°) Quels sont les 2 types de purpura vasculaire ?

- Vascularite mécanique par fragilité capillaire
- Vascularite nécrosante

7°) Comparer un purpura hématologique d'un purpura vasculaire.

	Purpura hématologique	Purpura vasculaire
Aspect	Plan, diffus, jamais déclive, ni infiltré	Infiltré, déclive, palpable, mécanique (aggravé par l'orthostatisme), polymorphe
Autres lésions cutanées associées	NON	Nodule, urticaire, livido, nécrose cutanée, maculo-papulle
Hémorragies cutanéo-muqueuse	+++	NON
Biologie	Plaquettes ou Hémostase primaire anormales	Normale

8°) Quelles sont les premières mesures pratiques à prendre devant un purpura (en dehors du bilan étiologique) ?

- Prise de la température
- Hospitalisation pour bilan
- Surveillance
- Repos allongé
- Arrêt de tout médicament

9°) Quel examen complémentaire vous permettra d'affirmer le diagnostic de vascularité nécrosante ? Quel en est le résultat ?

Biopsie cutanée pour examen histologique avec immunofluorescence direct.

Qui retrouve :

- Nécrose fibrinoïde : nécrose de la paroi vasculaire avec dégénérescence fibrinoïde
- Infiltration péri-artérielle de polynucléaires : infiltration leucocytaire marquée dans et/ou autour des parois vasculaires
- Leucocytoclasie : désintégration des noyaux des polynucléaires
- Thrombose : gonflement et prolifération endothéliale pouvant se compliquer de thrombose.

10°) Quel est votre bilan ?

- NFS – plaquette – VS
- créatininémie, HLM, protéinurie 24 h
- Bilan hépatique
- Protidémie, électrophorèse des protéines plasmatiques

Si vascularite chronique ou vascularite cutanéo-systémique, compléter par :

- Cryoglobulinémie (préciser type)
- Sérologie des hépatites B, C
- FAN, anticorps anti-tissu, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- LWR
- Dosage du complément et fraction
- Immunoélectrophorèse sang-urine

11°) Quelles sont les étiologies des vascularites nécrosantes ?

VASCULARITE ALLERGIQUE (vaisseau de petit calibre)

- Purpura rhumatoïde
- Auto-immune : lupus, polyarthrite rhumatoïde, connectivite
- Cryopathie
- Purpura hyperglobulinémique de Waldenström (associe une hypergammaglobulinémie polyclonale à un purpura récidivant des membres inférieurs)
- Dysglobulinémie (hémopathie lymphoplasmocytaire)
- Infectieux : méningoccémie fulminante/endocardite
- Médicamenteux

VAISSEAUX DE GROS CALIBRE

- Périartérite noueuse (cf question correspondante)
- Angéite granulomateuse (Wegener ; Churg et Strauss).

12°) Comment poser le diagnostic de purpura mécanique par fragilité capillaire ?

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

C'est un purpura pétéchial ou ecchymotique, non infiltré.

13°) Quelles en sont les causes ?

- Purpura sénile (sujet âgé)
- Corticothérapie locale ; générale prolongée
- Carence vitamine C : Scorbut
- Secondaire à des traumatismes
- Purpura actinique de Bateman : touchant les zones photo-exposées, survenant spontanément ou après un traumatisme.
- Dysplasie du tissu conjonctif. Exemple du syndrome d'Ehlers-Danlos.

14°) Quelles sont les causes emboliques responsables de purpura ?

- Maladie des embols de cholestérol : purpura des membres inférieurs
- Endocardite d'Osler : les embols septiques peuvent provoquer un purpura pétéchial au niveau du voile du palais et de la conjonctive
- Embolies graisseuses (polytraumatisés ++) : dans les 2 à 3 jours, survient un purpura touchant le thorax, le cou et les creux sus-claviculaires et qui disparaît dans les 24 heures.

N° 335 : THROMBOPENIE

Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

1°) Quelle est la définition d'une thrombopénie ?

2°) Quelle est la durée de vie normale d'une plaquette ?

3°) Devant une suspicion de purpura, quelle est votre conduite clinique à tenir en urgence ?

4°) Devant l'apparition d'un purpura, quel est le 1er examen biologique à demander en urgence ?

5°) En fonction du résultat de cet examen, quel serait pour chaque cas l'examen biologique à demander et les premières conclusions possibles ?

6°) Quelles sont les causes de thrombopénies fébriles ?

7°) Devant un purpura thrombopénique, quel est votre examen clinique à visée étiologique ?

8°) La thrombopénie massive contre indique-t-elle le myélogramme ?

9°) Quels sont vos examens complémentaires que vous demanderez en urgence devant une thrombopénie ?

10°) Après avoir éliminé une cause évidente de thrombopénie par votre bilan en urgence (CIVD) ou votre examen clinique (hypersplénisme), quel examen complémentaire vous permettra d'avancer dans votre enquête étiologique et comment ?

11°) Citez les étiologies des thrombopénies d'origine périphérique.

12°) Citez les étiologies des thrombopénies d'origine centrale

13°) Quels sont les arguments cliniques en faveur d'un purpura thrombocytopénique auto-immun ?

14°) Quel est le mécanisme habituel du PTAI ?

15°) Quels seront les résultats des examens biologiques en cas de PTAI ?

16°) Quelles sont les étiologies d'un purpura thrombopénique immunologique ?

17°) Quel(s) traitement(s) instituez-vous en 1ère intention en cas de purpura thombocytopénique auto-immun (20000 plaquettes) avec une épistaxis ?

18°) Devant un syndrome hémorragique grave (cérébro-méningé, rétinien), quelle alternative thérapeutique pouvez-vous proposer ?

19°) Après l'arrêt de la corticothérapie, les plaquettes rechutent aux environs de 55000. Que faites-vous ?

20°) A 6 mois d'évolution, les signes cutanés persistent et les plaquettes restent < 20 000/mm^3. Quel est votre traitement ?

21°) Enumérer quelques médicaments responsables de thrombopénies médicamenteuses périphériques immunoallergiques.

22°) Citez avec des exemples les autres mécanismes par lesquels les médicaments peuvent provoquer des purpuras ?

23°) Quelles sont les particularités des thrombopénies à l'héparine ?

1°) Quelle est la définition d'une thrombopénie ?

Plaquettes < 150 000/mm^3

Une thrombopénie est responsable d'un purpura lorsque le taux de plaquettes < 50 000/mm^3

2°) Quelle est la durée de vie normale d'une plaquette ?

Issues des mégacaryocytes, ce sont des cellules anuclées qui vivent en moyenne 9 jours.

3°) Devant une suspicion de purpura, quelle est votre conduite clinique à tenir en urgence ?

1- Reconnaître le purpura (cf Q n°2)

2- Eliminer un purpura fulminans chez l'enfant : PRISE DE LA TEMPERATURE ++

3- Bilan de gravité

Apparition brutale et extension rapide du purpura / purpura nécrotique

- cercler les éléments purpuriques constatés à l'arrivée
- examen du patient nu : purpura diffus ou localisé

Apprécier importance et gravité du syndrome hémorragique

- état hémodynamique : FC, TA
- recherche d'autres types d'hémorragie associée

Apprécier menace :

- hémorragie cérébroméningée → céphalée, syndrome méningé, ...
- hémorragie rétinienne → fond d'œil
- bulles hémorragiques buccales

4°) Devant l'apparition d'un purpura, quel est le 1er examen biologique à demander en urgence ?

Numération plaquettaire

5°) En fonction du résultat de cet examen, quel serait pour chaque cas l'examen biologique à demander et les premières conclusions possibles ?

- *PLAQUETTES BASSES*

  L'association purpura et hémorragie muqueuse est en faveur d'une thrombopénie.
  - En l'absence de syndrome hémorragique on s'assurera de la réalité de la thrombopénie par un second prélèvement sur tube citraté et une lecture sur lame afin d'éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA
  - En dehors d'une cause évidente, faire un MYELOGRAMME

- *PLAQUETTES NORMALES* → Temps de Saignement
  - Si TS normal ⇒ purpura vasculaire
  - Si TS allongé ⇒ thrombopathie

6°) Quelles sont les causes de thrombopénies fébriles ?

- Purpura fulminans+++
- Paludisme
- Pancytopénie infectée
- VIH, MNI, VHC, VHB
- Lupus
- Endocardite

7°) Devant un purpura thrombopénique, quel est votre examen clinique à visée étiologique ?

Interrogatoire :

- prise de médicament
- notion d'épisode infectieux (en faveur PTI)

Examen clinique :

- signe d'insuffisance médullaire (syndrome anémique, infectieux...)
- syndrome tumoral : rechercher organomégalie (foie, rate, ganglion)
- signes maladies auto-immunes : arthralgie, trouble cutané... (en faveur PTI)

8°) La thrombopénie massive contre indique-t-elle le myélogramme ?

Non
Par contre elle contre-indique une éventuelle ponction lombaire. +++

9°) Quels sont vos examens complémentaires que vous demanderez en urgence devant une thrombopénie ?

- Groupe, rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières (dans l'éventualité d'un syndrome hémorragique sévère)
- Fond d'œil (pour rechercher des hémorragies rétiniennes faisant craindre la survenue d'une hémorragie cérébroméningée)
- A visée étiologique :
  - hémogramme avec frottis (déjà fait) : recherche de schizocytes sur le frottis témoignant d'une microangiopathie diffuse
  - hémostase complète à la recherche d'une coagulopathie de consommation : TP, TCA, fibrinogène, PDF, D-Dimères, cofacteur
  - fonction rénale pour éliminer une microangiopathie diffuse

10°) Après avoir éliminé une cause évidente de thrombopénie par votre bilan en urgence (CIVD) ou votre examen clinique (hypersplénisme), quel examen complémentaire vous permettra d'avancer dans votre enquête étiologique et comment ?

- Myélogramme
- Si présence de mégacaryocytes : il s'agit d'une atteinte périphérique
- Si absence de mégacaryocytes : il s'agit d'une atteinte centrale

11°) Citez les étiologies des thrombopénies d'origine périphérique.

PAR HYPERDESTRUCTION PLAQUETTAIRE :
- Immunologique :
  - Auto-Ac : Purpura thrombopénique auto-immun, Lupus, Syndrome des anti-phospholipides, Leucémie lymphoïde chronique, VIH ...
  - Allo-Ac : foeto-maternelle, post-transfusion
  - Immunoallergique : héparine, digoxine, anti-H2, BZD, TZD
- Exsanguino-transfusion

PAR HYPERCONSOMMATION

- CIVD +++
- Infections (purpura fulminans, Paludisme, virales, bactériens)
- Microangiopathie thrombotique : PTT ou SHU, HTA maligne
- CEC, valve désinsérée
- Intoxication Alcoolique Aiguë (thrombopénie isolée régressive en 8/10 jours)

TROUBLE REPARTITION

- Hypersplénisme
- Dilution par transfusions massives
- Grossesse
- Hémangiomes géant

12°) Citez les étiologies des thrombopénies d'origine centrale.

ACQUISE :

- Envahissement médullaire (Leucémies aiguës, Myélome Multiple, Métastases, Lymphomes Malins Non Hodgkiniens)
- Thrombopoïèse inefficace (Carence B12, B9)
- Syndromes myélodysplasiques
- Myélofibrose (Cf. pancytopénie)
- Aplasie médullaire (Cf. pancytopénie)
- Atteinte sélective des mégacaryocytes : alcoolisme, toxique (thiazidiques)

CONSTITUTIONNELLES :

- Amégacaryocytose congénitale
- Thrombopénie congénitale à transmission dominante
- Maladie de Fanconi

13°) Quels sont les arguments cliniques en faveur d'un purpura thrombocytopénique auto-immun ?

Terrain : Femme jeune

Clinique :
- Syndrome hémorragique syndrome sévère

Thrombopénie :
- isolée (sans atteinte des autres lignées sanguines)
- profonde (<20 000 plaquettes/mm^3)
- de survenue brutale

Idiopathique si :
- absence de prise médicamenteuse
- absence de syndrome infectieux (apyrexie)
- absence de syndrome tumoral (pas d'adénopathies, pas de splénomégalie, ...)
- pas d'antécédent médical notable (grossesse actuelle, alcoolisme, transfusion récente, cirrhose.

14°) Quel est le mécanisme habituel du PTAI ?

La destruction des plaquettes est périphérique.

Durée de vie des plaquettes raccourcie :
- Liée à la présence d'immunoglobulines (auto-anticorps) de type IgG ou IgM dirigés contre les protéines GP IIb-IIIa ou Ib-IX et qui vont induire leur destruction périphérique

15°) Quels seront les résultats des examens biologiques en cas de PTAI ?

NFS : thrombopénie, autres lignées normales (élimine un syndrome d'Evans)

Frottis :
- absence d'amas plaquettaire
- absence de cellule anormale
- absence de schizocyte (ce qui élimine une microangiopathie thrombotique)
- recherche d'un syndrome mononucléosique, qui témoignerait d'une infection virale associée

Bilan d'hémostase complet : normal, permet d'éliminer une CIVD

Myélogramme :
- Moelle de richesse normale
- Présence de mégacaryocytes signant l'origine périphérique)
- Absence d'envahissement médullaire

Sérologies VIH, VHB, VHC, CMV, MNI test : négatifs

FAN, Complément, Coombs directs : négatifs

VS, CRP, EPP : absence de syndrome inflammatoire

16°) Quelles sont les étiologies d'un purpura thrombopénique immunologique ?

- IDIOPATHIQUE
- Pathologie infectieuse
  - Infection à VIH
  - MNI, primo-infection a CMV
  - Hépatites virales
- Hémopathie lymphoïde : lymphome, LLC
- Maladie de système : lupus où on retrouve souvent le syndrome d'EVANS :
  - Purpura thrombopénique
  - Anémie hémolytique

17°) Quel(s) traitement(s) instituez-vous en 1ère intention en cas de purpura thrombocytopénique auto-immun (20000 plaquettes) avec une épistaxis ?

Hospitalisation

Repos au lit

Corticothérapie per os : 1 à 2 mg/Kg/j en 1 prise journalière à poursuivre pour une durée de 4 semaines à pleine dose si efficace sinon risque de rechute en particulier à 2-3 semaines, ensuite décroissance très progressive des doses jusqu'à l'arrêt en 2-3 mois.

Méchage de l'épistaxis +++ → (toujours traiter les saignements +++)

Mesures non spécifiques

- pas de médicament interférant avec l'hémostase (AINS, aspirine)
- pas d'injection IM, de sport violent, de rasage ...
- traitement des ménométrorragies
- vérification de l'absence de problème gynéco-obstétrical (grossesse en cours ou arrêtée, ablation d'un dispositif intra-utérin)
- Methergin® per os
- progestatif continu pour bloquer les menstruations (contraception associée)
- régime peu salé, pauvre en glucides d'absorption rapide, riche en protide, apport KCL)

Surveillance rigoureuse :

Clinique : syndrome hémorragique, céphalée, FO.

Biologique : plaquettes, ionogramme sang (kaliémie, glycémie)

18°) Devant un syndrome hémorragique grave (cérébro-méningé, rétinien), quelle alternative thérapeutique pouvez-vous proposer ?

Immunoglobulines polyvalentes IV à forte dose (permet une ascension plus rapide des taux de plaquettes).

19°) Après l'arrêt de la corticothérapie, les plaquettes rechutent aux environs de 55000. Que faites-vous ?

- Abstention thérapeutique
- Surveillance simple.
- Eviter les injections intra-musculaires, les AVK, l'aspirine, ...

On ne traite qu'en dessous de 50000 voire même pour certains à partir de 20000.

20°) A 6 mois d'évolution, les signes cutanés persistent et les plaquettes restent < 20 000/mm³. Quel est votre traitement ?

Splénectomie car PTAI chronique (6 mois d'évolution pour l'adulte, 12 mois chez l'enfant)

Précautions :

- étude isotopique de la durée de vie des plaquettes et de leur lieu de destruction
- obtention d'un taux de plaquette le plus élevé possible avant l'opération (corticothérapie ou Ig polyvalente)
- éradication foyers infectieux
- vaccinations anti-pneumococcique, anti-méningocoque, anti-VHB
- pénicilline V (Oracilline®) en prophylaxie anti-infectieuse au long cours

21°) Enumérer quelques médicaments responsables de thrombopénies médicamenteuses périphériques immunoallergiques.

- Héparine +++
- Quinidine, quinine
- Rifampicine
- Digitoxine
- Sulfamides
- Sel d'or

Elles sont réversibles à l'arrêt du médicament.

22°) Citez avec des exemples les autres mécanismes par lesquels les médicaments peuvent provoquer des purpuras ?

Mécanisme	Exemples
Thrombopénie centrale	Antimitotiques, sels d'or, thiazidiques, chloramphénicol, phénylbutazone
Thrombopathie	Aspirine, AINS, anti-agrégants plaquettaires
Fragilité vasculaire	Corticoïdes par voie systémique, dermocorticoïdes
Vascularite	Antibiotiques (β-lactamines), Sulfamides, AINS (dérivés indolés), phénytoïdes, allopurinol

23°) Quelles sont les particularités des thrombopénies à l'héparine ?

Elles concernent principalement les héparines non fractionnées.

Il en existe deux types :

- Avant le 5ème jour : modérée et spontanément régressive
- Après le 5ème jour : majeure avec risque hémorragique et de thromboses artérielles ou veineuses par activation plaquettaire avant leur destruction. On peut mettre en évidence les Ac anti-PF4 ainsi que l'agrégation plaquettaire en présence de sérum et de l'héparine.

N° 339 : TROUBLE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

Devant un trouble de l'hémostase et de la coagulation, argumentez les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ALLONGEMENT DU TEMPS DE SAIGNEMENT

1°) Rappelez les grandes étapes qui aboutissent à la formation d'un clou plaquettaire.

2°) Qu'explore le temps de saignement (TS) ?

3°) Quelle est la normale du TS ?

4°) Quel est le 1er examen que vous devez contrôler devant un TS allongé ?

5°) S'il est normal, quel est votre bilan ?

6°) S'il est élevé, quel dosage faites-vous pour trancher entre les deux étiologies principales possibles ?

7°) Si les tests de deuxièmes intentions sont normaux, quelle est l'étiologie probable de l'allongement du TS ?

8°) Enumérez les différentes étiologies de thrombopathies acquises.

9°) Enumérez les différentes étiologies de thrombopathies constitutionnelles.

1°) Rappelez les grandes étapes qui aboutissent à la formation d'un clou plaquettaire.

- Lésion de l'endothélium → Le facteur de Willebrand (vWF) est exposé à la circulation
- Les plaquettes se fixent sur le vWF avec le GPIb-IX-V (complexe transmembranaire)
- Les plaquettes sont activées, expriment le GP IIb-IIIa à leur surface
- La fixation du fibrinogène sur le GP IIb-IIIa → agrégation d'autres plaquettes
- La production de TXA2 rend agrégation plaquettaire irréversible
- Le clou plaquettaire qui sera consolidé par un caillot de fibrine

2°) Qu'explore le temps de saignement (TS) ?

Les éléments de l'hémostase primaire :

- taux et qualité des plaquettes
- taux plasmatique de Facteur Willebrand
- taux plasmatique de fibrinogène

(La qualité de la paroi vasculaire fait partie de l'hémostase primaire mais n'est pas explorée par le TS).

3°) Quelle est la normale du TS ?

Par méthode d'Ivy : < 8 mn

4°) Quel est le 1er examen que vous devez contrôler devant un TS allongé ?

Numération plaquettaire : car une thrombocytose ou une thrombopénie peuvent être responsables d'un allongement du TS.

5°) S'il est normal, quel est votre bilan ?

TCA.

6°) S'il est élevé, quel dosage faites-vous pour trancher entre les deux étiologies principales possibles ?

Dosage du fibrinogène.

- S'il est normal : maladie de Willebrand
- S'il est abaissé : afibrinogénémie

7°) Si les tests de deuxièmes intentions sont normaux, quelle est l'étiologie probable de l'allongement du TS ?

Les Thrombopathies

8°) Enumérez les différentes étiologies de thrombopathies acquises.

- Insuffisance rénale chronique,
- Syndrome néphrotique,
- Syndrome myéloprolifératif,
- Syndrome myélodysplasique,
- Hémopathies : dysglobulinémie (myélome, maladie de Waldenström…)
- Cirrhose,
- Médicaments : pénicillines, AINS, Aspirine, Ticlid®, céphalosporines, …
- Anémie profonde, polyglobulies → trouble de la réactivité plaquettaire

9°) Enumérez les différentes étiologies de thrombopathies constitutionnelles

Origine		**Nom**	**Exemple de médicament**
Phospholipides Mb		Syndrome de Scott	
Glycoprotéine Mb	Déficit en GP IIb-IIIa	Thrombasthénie de Glanzmann	Ex : Réopro®
	Déficit en GP Ib-V-IX	Maladie de Bernard-Soulier	
Récepteurs	Déficit en Récepteur à l'ADP		Ex : Ticlopidine, Ticlid®, clopidogrel
	Déficit en Récepteur du TXA2		
Métaboliques	Déficit en cyclo-oxygénase		Ex : Aspirine, AINS

MALADIE DE WILLEBRAND

1°) Quelle est la définition de la maladie de Willebrand ?

2°) Quelle est la fonction du facteur de Willebrand ? Où est-il synthétisé ?

3°) Quels sont les 3 types de maladie de Willebrand ?

4°) Quels sont les arguments cliniques en faveur d'une maladie de Willebrand ?

5°) Quels seraient les résultats du bilan biologique de 1ère intention devant un syndrome hémorragique qui seraient en faveur d'une maladie de Willebrand ?

6°) Quels examens vous permettent de confirmer votre diagnostic ?

7°) Quels en sont les résultats pour chaque type de maladie de Willebrand ?

8°) Un médicament permet de pallier aux insuffisances en cas de maladie de Willebrand. Lequel ?

1°) Quelle est la définition de la maladie de Willebrand ?

Déficit quantitatif ou qualitatif du Facteur Willebrand qui peut s'accompagner d'une diminution de l'activité biologique du F VIII.

2°) Quelle est la fonction du facteur de *Willebrand ? Où est-il synthétisé ?*

Fonction double
- hémostase primaire (il permet la fixation des plaquettes par le GP Ib-IX
- transporte le F VIII dans la circulation sanguine

Il est synthétisé par l'endothélium vasculaire ou les mégacaryocytes.

3°) Quels sont les 3 types de maladie de Willebrand ?

Type I : déficit quantitatif modéré : 50 % F Willebrand
Type II : anomalies qualitatives, il en existe 4 sous types :
- II_a
- II_b
- II_M
- II_N

Type III : déficit quantitatif sévère < 5 % Willebrand

4°) Quels sont les arguments cliniques en faveur d'une maladie de Willebrand ?

ATCD familiaux hémorragiques (arbre généalogique) ; les 2 sexes peuvent être atteints

Clinique
- Forme sévère : syndrome hémorragique découvert tôt dans la vie à prédominance syndrome d'allure spontanée (peu d'hémarthrose et d'hémorragie viscérale)
- Forme modérée (la plus fréquente) : découverte lors d'un bilan pré-opératoire ou lors d'hémorragie importante pendant une opération chirurgicale. Il n'y a pas de syndrome hémorragique à part une tendance ecchymotique.

5°) Quels seraient les résultats du bilan biologique de 1ère intention devant un syndrome hémorragique qui seraient en faveur d'une maladie de Willebrand ?

Hémostase primaire :

- TS allongé (sauf type II_N : TS normal)
- plaquettes normales (sauf type $II_b \rightarrow$ thrombopénie)

Coagulation :

- TCA allongé
- TP, temps de thrombine, fibrinogène normal

6°) Quels examens vous permettent de confirmer votre diagnostic ?

- Facteur VIIIc (il est lié au vWF)
- vWF-Rco : activité cofacteur de la ristocétine (la ristocétine est un réactif qui induit l'interaction du facteur avec les plaquettes → dosage qualitatif)
- vWF-Ag : facteur de Willebrand antigène → dosage quantitatif

Dans certains cas, on réalise également :

- Test d'agrégabilité des plaquettes sous de faible doses de ristocétine.
- Etude de la répartition mulitmétrique du vWF sur gel d'agarose
- Dosage du vWF intra-plaquettaire
- Etude de la liaison vWF-plaquettes ou vWF-F VIIIc

7°) Quels en sont les résultats pour chaque type de maladie de Willebrand ?

	VWF-Ag	**VWF-Rco**	**F VIIIc**	**Plaquettes**
Type I	**Diminué**	**Diminué**	**Diminué**	**Normal**
Type II II_a	**Diminué**	**Très diminué**	**Diminué**	**Normal**
II_b	**+/- Diminué**	**Très diminué**	**Diminué**	**Diminué**
II_M	**Normal**	**Diminué**	**Diminué**	**Normal**
II_N	**Diminué ou normal**	**Normal**	**Diminué**	**Normal**
Type III	**Nul**	**Nul**	**Très diminué**	**normal**

8°) Un médicament permet de pallier aux insuffisances en cas de maladie de Willebrand. Lequel ?

Le Minirin® (desmopressine DDAVP) qui augmente le taux de F VIII et le vWF.

ALLONGEMENT DU TEMPS DE CEPHALINE KAOLIN OU TCK (TCA)

1°) Quelle voie de la coagulation est explorée le TCA ?

2°) Rappelez la cascade de réactions qui composent cette voie.

3°) Quels sont les noms des facteurs impliqués dans cette voie ?

4°) Quelle est la normale du TCK ?

5°) Est-ce que un TCA élevé veut systématiquement dire : risque hémorragique accru ?

6°) Quel examen réalisez-vous devant un TCA allongé et un TP normal ?

7°) Au décours de cet examen, le TCA est non corrigé. Quelles sont les étiologies possibles ?

8°) Quels dosages réalisez-vous si au contraire le TCA est corrigé au décours de cet examen ?

9°) En fonction des résultats, donnez les étiologies possibles.

10°) Est-ce qu'un déficit en facteur XII, en prékallicréine et en kininogène de haut poid moléculaire entraîne un syndrome hémorragique ?

1°) Quelle voie de la coagulation est explorée le TCA ?

Le TCA explore la voie intrinsèque de la coagulation

2°) Rappelez la cascade de réactions qui composent cette voie.

Prékalicréine, kininogène de haut poids moléculaire et facteur XII : active le XI en XIa

Le XIa transforme de IX en IXa

Le IXa avec le calcium et le VIIIa transforme le X en Xa

Le Xa avec le Va et du calcium transforme le II en IIa

Le IIa va transformer :

- le I en fibrine soluble
- le V en Va
- le VIII en VIIIa
- le XIII en XIIIa

La fibrine soluble va être stabilisée par le XIIIa pour devenir de la fibrine insoluble.

3°) Quels sont les noms des facteurs impliqués dans cette voie ?

- XII : Hagemen
- XI : Rosenthal
- IX : anti-hémophilique B
- X : stuart
- Xa+Va+Ca^{2+} : prothrombinase
- II : prothrombine
- IIa : thrombine
- I : fibrinogène
- V : proaccélérine
- VIII : anti-hémophilique A
- XIII : stabilisant de fibrine

4°) Quelle est la normale du TCK ?

Ne doit pas dépasser de plus de 10 s le plasma témoin.

5°) Est-ce que un TCA élevé veut systématiquement dire : risque hémorragique accru ?

NON

Par exemple dans le syndrome des antiphospholipides, un TCA élevé est associé à un risque thrombotique (veineux).

6°) Quel examen réalisez-vous devant un TCA allongé et un TP normal ?

Dosage du TCA sur un mélange du plasma du malade avec un plasma témoin.

7°) Au décours de cet examen, le TCA est non corrigé. Quelles sont les étiologies possibles ?

Présence d'un anticoagulant circulant antiprothrombinase

Présence d'un anticoagulant circulant spécifique

- anti VIII + + +
  - chez le sujet âgé
  - au cours d'une maladie auto-immune (lupus, ...)
  - au cours d'une antibiothérapie
  - idiopathique
  - chez la jeune femme en post partum
  - chez l'hémophilie A transfusé
- anti IX (rare)

8°) Quels dosages réalisez-vous si au contraire le TCA est corrigé au décours de cet examen ?

- Dosage des facteurs VIII et IX
- Temps de saignement (TS)

9°) En fonction des résultats, donnez les étiologies possibles.

- Baisse isolée du facteur VIIIc :
  - Avec TS normal → hémophilie A + + (ou maladie de Willebrand 2N où il existe un défaut de liaison entre le facteur VIII et le vWF)
  - Avec TS allongé → orientation vers une maladie de Willebrand.

- Baisse isolée du facteur IX → hémophilie B.

- Facteurs VIII et IX, TS : normaux
  - Déficit constitutionnel en facteurs XI ou XII, prékallicréine ou kininogène de haut poids moléculaire (on peut les doser)
  - Prise d'anticoagulant

10°) Est-ce qu'un déficit en facteur XII, en prékallicréine et en kininogène de haut poid moléculaire entraîne un syndrome hémorragique ?

NON

ALLONGEMENT DU TEMPS DE QUICK

1°) Quelle voie de la coagulation est explorée par le TP ?

2°) Rappelez la cascade de réactions qui composent cette voie.

3°) Quels sont les noms des facteurs impliqués dans cette voie ?

4°) Comment explore-t-on le temps de Quick ? Quelle différence y a-t-il entre le TQ et le TP ?

5°) Quelles sont les valeurs pathologiques et normales du TP ?

6°) Que permet d'explorer le temps de thrombine (TT) ?

7°) Est-ce que le TP est sensible aux anticoagulants circulants antiprothrombinase ?

8°) Comment se calcule l'INR ?

9°) Pourquoi peut-on surveiller un traitement par AVK par le TP ?

10°) Devant un TP diminué, quel autre résultat doit-on contrôler ?

11°) Que signifie un TP diminué avec un TCA normal ?

12°) Quel examen nous permettra d'affirmer ou d'éliminer la présence d'un anticoagulant circulant devant un déficit d'un facteur de la coagulation ?

13°) Quel examen doit-on réaliser devant un TP diminué et un TCK allongé ?

14°) Quels sont les 2 examens biologiques à réaliser devant un TP diminué et TCA allongé et un temps de thrombine normal ?

15°) De manière générale, que signifie la non-correction d'un dosage lors d'un mélange plasma patient-plasma témoin ?

16°) En fonction des résultats de ces examens, énumérez les causes possibles d'un TP diminué et TCA allongé avec un temps de thrombine normal.

17°) Devant un TP diminué et des TCA et temps de thrombine allongés, quel examen devez-vous réaliser ?

18°) Si cet examen est normal, pouvez-vous donner un diagnostic ?

19°) Si cet examen est allongé, quel dosage faites-vous ?

20°) En fonction du résultat, donnez les étiologies possibles.

1°) Quelle voie de la coagulation est explorée par le TP ?

Le TP permet d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation.

2°) Rappelez la cascade de réactions qui composent cette voie.

Le facteur tissulaire transforme le VII en VIIa
Le VIIa transforme le X en Xa

Le Xa avec le Va et du calcium transforme le II en IIa
Le IIa va transformer :

- le I en fibrine soluble
- le V en Va
- le VIII en VIIIa
- le XIII en XIIIa

La fibrine soluble va être stabilisée par le XIIIa pour devenir de la fibrine insoluble.

3°) Quels sont les noms des facteurs impliqués dans cette voie ?

- VII : proconvertine
- X : stuart
- Xa+Va+Ca^{2+} : prothrombinase
- II : prothrombine
- IIa : thrombine
- I : fibrinogène
- V : Proaccélérine
- VIII : Anti-hémophilique A
- XIII : stabilisant de fibrine

4°) Comment explore-t-on le temps de Quick ? Quelle différence y a-t-il entre le TQ et le TP ?

TQ : on ajoute de la thromboplasmine qui contient le facteur tissulaire qui débute la cascade de la voie extrinsèque. Il se mesure en secondes et se compare au temps du témoin. La normale se situe en moyenne entre 11 et 13 secondes.

Le TP s'exprime en %. Il correspond au pourcentage de la normale.

5°) Quelles sont les valeurs pathologiques et normales du TP ?

- Normal : entre 70 et 120 %
- Pathologique si < 70 %

6°) Que permet d'explorer le temps de thrombine (TT) ?

Les premières étapes de la fibrinoformation (fibrinogène → fibrine).
Il ne prend pas en compte le facteur XIII.

7°) Est-ce que le TP est sensible aux anticoagulants circulants antiprothrombinase ?

Il est peu sensible.
En effet, le réactif qui est utilisé court-circuite la prothrombinase.

8°) Comment se calcule l'INR ?

C'est le rapport entre le TQ du malade et celui du témoin corrigé par un facteur dépendant de la sensibilité du réactif utilisé.

9°) Pourquoi peut-on surveiller un traitement par AVK par le TP ?

Car le facteur VII est le facteur vitamino K dépendant à la durée de vie la plus courte. Lors de l'instauration d'un traitement par AVK, c'est donc lui qui chute en premier.
Le TP est beaucoup plus sensible aux facteurs vitamino K dépendants que le TCA.

10°) Devant un TP diminué, quel autre résultat doit-on contrôler ?

TCA

11°) Que signifie un TP diminué avec un TCA normal ?

Une atteinte du facteur VII.

- début d'un traitement par AVK / début d'une hypovitaminose K
- déficit constitutionnel en facteur VII
- inhibiteur anti-F VII

12°) Quel examen nous permettra d'affirmer ou d'éliminer la présence d'un anticoagulant circulant devant un déficit d'un facteur de la coagulation ?

On mélange le plasma du patient avec un plasma normal et on dose le TP ou le TCA
Si pas de correction du TP ou du TCA → présence d'un anticoagulant

Déficit d'un facteur	Anticoagulant circulant (ACC)
Temps malade ↑	Temps malade ↑
Temps témoin Nl	Temps témoin Nl
Temps malade + témoin : Nl	Temps malade+témoin ↑
Le plasma témoin apporte le facteur déficitaire	L'ACC allonge le temps du témoin

13°) Quel examen doit-on réaliser devant un TP diminué et un TCK allongé ?

Temps de thrombine

14°) Quels sont les 2 examens biologiques à réaliser devant un TP diminué et TCA allongé et un temps de thrombine normal ?

- Dosage des facteurs V, VII, X, II
- Dosage du TP, TCA et des facteurs dans un mélange du plasma du patient et d'un plasma témoin.

15°) De manière générale, que signifie la non-correction d'un dosage lors d'un mélange plasma patient-plasma témoin ?

La présence d'un anticoagulant.

16°) En fonction des résultats de ces examens, énumérez les causes possibles d'un TP diminué et TCA allongé avec un temps de thrombine normal.

DEFICIT D'UN FACTEUR NON CORRIGE AVEC UN PLASMA NORMAL

- Présence d'un anticoagulant circulant spécifique

DEFICIT D'UN FACTEUR CORRIGE AVEC UN PLASMA NORMAL

- Déficit acquis :
  - En facteur V : splénomégalie
  - En facteur X : amylose
- déficit congénital

DEFICIT DE PLUSIEURS FACTEURS NON CORRIGE AVEC UN PLASMA TEMOIN

- Présence d'un anticoagulant circulant antiprothrombinase puissant

DEFICIT DE PLUSIEURS FACTEURS CORRIGES AVEC UN PLASMA NORMAL

- Si le facteur V est normal avec un déficit en facteurs II, VII, X :
  - Prise d'AVK
  - Carence en Vit K
  - Insuffisance hépatique modéré
- Si le facteur V est diminué avec un déficit en facteurs II, VII, X :
  - Insuffisance hépatique sévère

17°) Devant un TP diminué et des TCA et temps de thrombine allongés, quel examen devez-vous réaliser ?

Temps de reptilase ou temps de bleue de Toluidine qui sont des tests équivalents au TT mais insensibles à l'héparine.

18°) Si cet examen est normal, pouvez-vous donner un diagnostic ?

Présence d'héparine ou d'héparine-like.
Souillure du prélèvement par un tube hépariné.

19°) Si cet examen est allongé, quel dosage faites-vous ?

Dosage du fibrinogène plasmatique.

20°) En fonction du résultat, donnez les étiologies possibles.

FIBRINOGENE NORMAL, TP, TCA CORRIGES PAR LE MELANGE PLASMA TEMOIN

- Dysfibrinogénémie congénitale
- Dysfibrinogénémie acquise (hépatopathie, cancer)

FIBRINOGENE NORMAL, TP, TCA NON CORRIGES PAR LE MELANGE PLASMA TEMOIN :

- Présence d'un anticoagulant inhibant la fibrinoformation :
  - Soit une immunoglobuline monoclonale
  - Soit présence de produit de dégradation du fibrinogène lors d'une CIVD ou fibrinolyse

FIBRINOGENE DIMINUE :

- Déficit congénital
- Déficit acquis
  - par consommation lors d'une CIVD, d'une fibrinolyse pathogène ou thérapeutique
  - par défaut de synthèse lors d'une insuffisance hépatique modéré ou si utilisation de L -asparaginase

FIBRINOGENE ELEVE

- Syndrome inflammatoire

ANTICOAGULANTS CIRCULANTS

1°) Quelle est la définition d'un anticoagulant circulant ?

2°) Qu'est ce qu'un anticoagulant non spécifique ?

3°) Donnez des exemples d'anticoagulant non spécifique.

4°) Comment sont les tests de la coagulation en cas d'anticoagulants circulants ?

5°) Quelle est la traduction in vivo de la présence d'un anticoagulant circulant ?

6°) Quelles sont les étiologies des antiprothrombinases ?

7°) Quels sont les critères cliniques et biologiques du syndrome des antiphospholipides ?

8°) Quelles sont les étiologies des syndromes secondaires des antiphospholipides ?

9°) Quelles sont les atteintes non thrombotiques du syndrome des antiphospholipides ?

1°) Quelle est la définition d'un anticoagulant circulant ?

C'est un inhibiteur pathologique acquis de la coagulation.

Il est différent des inhibiteurs physiologiques normalements présents dans le sang comme l'antithrombine III ou les protéines C ou S.

2°) Qu'est ce qu'un anticoagulant non spécifique ?

C'est un anticoagulant qui n'est pas dirigé contre un seul facteur de la coagulation (il est alors spécifique) mais contre une phase de la coagulation.

3°) Donnez des exemples d'anticoagulant non spécifique.

- Antiprothrombinase
- Anticoagulant de type lupique
- Antiphospholipides
- Inhibiteur de la fibrinoformation.

4°) Comment sont les tests de la coagulation en cas d'anticoagulants circulants ?

	Anti VIII, IX, XI, XII	**Anti V, II, X Antipro-thrombinase**	**Inhibiteur de la fibrinoformation**	**Anti VII**
TCA	Allongé	Allongé	+/- Allongé	Nl
TP	Nl	Allongé	+/- Allongé	Allongé
TT	Nl	Nl	Allongé	Nl

5°) Quelle est la traduction in vivo de la présence d'un anticoagulant circulant ?

- Hémorragies pour les ACC spécifiques et les inhibiteurs de la fibrinoformation
- Prédisposition aux thromboses pour les autres ACC non spécifiques

6°) Quelles sont les étiologies des antiprothrombinases ?

- Connectivite, maladie auto-immune
- Virose
- Infection à VIH
- De manière transitoire chez l'enfant au décours d'un épisode infectieux
- Syndrome lymphoprolifératif
- Médicament : pénicilline, β bloquant, psychotrope (neuroleptique)
- Idiopathique
- LEAD
- Syndrome des antiphospholipides

7°) Quels sont les critères cliniques et biologiques du syndrome des antiphospholipides ?

Clinique :
- Risques accrues de complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles
- Avortement spontané précoce
- Autre manifestation (notamment neurologique)

Biologique :
- Anticorps antiphospholipides
- Anticoagulant circulant (souvent de type antithrombinase et donc responsable de fausses sérologies syphilitiques)
- Anticorps anti-cardiolipines
- Thrombopénie

8°) Quelles sont les étiologies des syndromes secondaires des antiphospholipides ?

Connectivites :
- Lupus
- PR
- Maladie de Still
- Gougerot-Sjögren
- Maladie de Behçet

Néoplasies et hémopathies :

- Lymphome hodgkiniens ou non
- LMC
- LL

Hépatites chroniques actives

Infection par le VIH

9°) Quelles sont les atteintes non thrombotiques du syndrome des antiphospholipides ?

- Coeur et valves : lésions valvulaires : endocardite de Libman-Sachs même sans lupus avec embols et/ou greffe oslérienne
- Poumons : HTA pulmonaire primitive
- Système nerveux : Chorée, hémiballisme, migraines

COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSEMINEE

1°) Rappelez les étapes de la fibrinolyse.

2°) Quelles sont les molécules qui inhibent cette fibrinolyse ?

3°) Quels sont les agents qui inhibent la coagulation ?

4°) Quels sont les signes cliniques d'une CIVD ?

5°) Quels en sont les signes biologiques que l'on peut rencontrer au cours d'une CIVD ?

6°) Quels sont les critères biologiques nécessaires pour poser le diagnostic de CIVD biologique ?

7°) Est-ce que les plaquettes ou le fibrinogène peuvent être normales lors d'une CIVD ? Expliquez pourquoi ?

8°) Quel est le principal diagnostic différentiel d'une CIVD ?

9°) Quels sont les examens qui permettent de les différencier ?

10°) Pour chacun des 2 diagnostics, faites un tableau des résultats des principaux examens biologiques.

11°) Quelles sont les principales étiologies des CIVD ?

12°) Quelle est la physiopathologie des fibrinogénolyses primitives ? Quelles sont les principales étiologies ?

1°) Rappelez les étapes de la fibrinolyse.

Le plasminogène est transformé en plasmine sous l'action du t-PA, du facteur XII, de l'urokinase.

La plasmine va transformer les monomères de fibrine et le fibrinogène circulant en D-Dimères et en produit de dégradation de la fibrine (PDF).

Les complexes solubles correspondent aux monomères de fibrine avec les PDF.

2°) Quelles sont les molécules qui inhibent cette fibrinolyse ?

- Les PAI-1 et PAI-2 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) qui inhibent la transformation du plasminogène en plasmine en dégradant ou en inhibant respectivement le t-PA et l'urokinase.
- Le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) et l'α2-anti-trypsine qui inhibent l'action de la plasmine, empêchant donc la dégradation de la fibrine.

3°) Quels sont les agents qui inhibent la coagulation ?

- Antithrombine III : qui inhibe les facteurs XIIa, XIa, IXa et IIa. L'héparine stabilise l'antithrombine III ce qui explique son activité anticoagulante.
- Le TFPI qui inhibe le facteur tissulaire, le VIIa et le Xa
- La protéine C associée à la protéine S : ce sont deux protéines vitamine K dépendante qui sont activées par la thrombine IIa. Elles inhibent le Va, le VIIIa et le IIa.

4°) Quels sont les signes cliniques d'une CIVD ?

Eléments en rapport avec l'étiologie.

Syndrome hémorragique diffus, à prédominance syndrome notamment aux points de ponction (surtout dans les formes graves).

L'état de choc de survient que pour les formes très graves

Manifestations thrombotiques :

- Cutanés : purpura extensif nécrotique qui évolue en quelques jours vers des ulcérations profondes.
- Rénales : dépôts de fibrine dans les capillaires glomérulaires entraînant une polyurie. Nécrose cortical bilatéral multiple avec hématurie.
- Pulmonaires :
  - insuffisance respiratoire aiguë (dyspnée, HTAP, œdème alvéolaire riche en protéines, SDRA)
  - embolie pulmonaire
- Neurologiques : signes neurologiques (confusion, troubles de conscience) par thrombose de la microcirculation cérébrale. Quelques fois, on voit des hémorragies méningées. Des signes focaux doivent faire penser à des hématomes intracrâniens.
- Veineuses
- Hépatiques : cytolyse qui peut aggraver les troubles par un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation et des inhibiteurs, syndrome de Budd-Chiari

5°) Quels en sont les signes biologiques que l'on peut rencontrer au cours d'une CIVD ?

DEFICIT EN FACTEURS DE LA COAGULATION liés à la consommation des facteurs

- Thrombopénie (dont la profondeur et la rapidité d'installation sont à prendre en compte)
- TCA allongé, TP diminué, temps de thrombine allongé
- Hypofribrinogénémie
- Diminution des facteurs de la coagulation notamment le V et le VIII
- Les facteurs VII, IX et XI sont stables.

SIGNES DE FIBRINOLYSE REACTIONNELLE

- Présence de PDF (produit dégradation fibrinogène, fibrine)
- Présence de D Dimère (produit spécifique de la dégradation de fibrine)
- Présence de complexe soluble (mélange PDF et monomère fibrine) → détecté par le test à l'éthanol
- Raccourcissement inconstant du temps de lyse des englobulines
- Présence de schizocytes au frottis sanguin dans certaines étiologies de CIVD (cancer, syndrome hémolytique)

6°) Quels sont les critères biologiques nécessaires pour poser le diagnostic de CIVD biologique ?

- D-Dimères > 500 μg/L
- **critères majeurs** : Plaquettes <50000 ou TP<50%
- **critères mineurs** : Plaquettes < 100000 ou TP<65% ou fibrinogène<1g/L

Le diagnostic est posé si D-Dimères > 500 μg/L + 1 critère majeur ou 2 critères mineurs

7°) Est-ce que les plaquettes ou le fibrinogène peuvent être normales lors d'une CIVD ? Expliquez pourquoi ?

OUI

Si le taux initial de fibrinogène ou de plaquettes est élevé (comme lors d'un syndrome inflammatoire) la CIVD ne fera que les corriger.

Les taux seront abaissés par rapport aux taux initiaux mais compris entre les valeurs normales.

8°) Quel est le principal diagnostic différentiel d'une CIVD ?

La fibrinolyse aiguë primitive

9°) Quels sont les examens qui permettent de les différencier ?

- D-Dimères
- Temps de lyse des englobulines
- Fibrinogène
- Anti thrombine III (AT III)
- Plaquettes
- Complexes solubles

10°) Pour chacun des 2 diagnostics, faites un tableau des résultats des principaux examens biologiques.

	CIVD	fibrinolyse primitive
Plaquettes	**Diminué**	**Normales**
Fibrinogène	**Diminué**	**Très diminué et rapidement**
TP	**Diminué**	**Diminué**
TCA	**Elevé**	**Elevé**
Temps de thrombine	**Elevé**	**Elevé**
Facteurs V et VIII	**Diminués**	**Diminués**
AT III	**Diminué**	**Normal**
Complexes solubles	**Présents**	**Absents**
D-Dimères	**Elevés**	**Normaux**
PDF	**Elevé**	**Très élevé**
Temps de lyse des englobulines	**Normal ou raccourci**	**Raccourci**

11°) Quelles sont les principales étiologies des CIVD ?

CIVD Aiguës :

- Infectieux : choc infectieux, septicémie, purpura fulminans, accès pernicieux palustre, morsure de serpent
- Post-chirurgie.
- Traumatisme, brûlure étendue, rhabdomyolyse étendue, circulation extra-corporelle, embolie graisseuse
- Cancer métastasé
- Hémopathie maligne : surtout LA promyélocytaire (LAM 3)
- Pancréatite aiguë,
- Insuffisance hépatique aiguë,
- Etat de choc
- Transfusion : incompatibilité transfusionnelle ABO, allo-immunisation, transfusion massive
- Coagulopathie obstétricale : embolie amniotique, hématome rétro-placentaire
- Coagulopathie pédiatrique : syndrome hémolytique et urémique, hémangiome géants

CIVD chroniques :

- Médecine : cancers, vascularite, cirrhose, SDRA
- Chirurgie : transplantation, anévrisme aortique, tumeurs vasculaires
- Obstétrique : HELLP syndrome, rétention d'oeuf mort, Avortement septique, Eclampsie
- Transfusion : surfaces artificielles

12°) Quelle est la physiopathologie des fibrinogénolyses primitives ? Quelles sont les principales étiologies ?

- Elles sont secondaires à l'apparition massive de plasmine dans le sang circulant. Elles sont liées à des situations ou une activation du plasminogène peut survenir.

- Les étiologies : certains cancers par la libération par des cellules tumorales d'activateur du plasminogène de type u-PA, certaines leucémies, les hépatopathies sévères, la chirurgie du poumon, du foie, du cerveau, de l'œil, l'embolie amniotique

1°) Quelle est la définition de l'hémophilie ?

2°) Devant un syndrome hémorragique, quels sont les arguments en faveur d'une hémophilie ?

3°) Comment évaluer la sévérité d'une hémophilie ?

4°) Devant un syndrome hémorragique, quel est votre bilan d'hémostase de 1ère intention et quels seraient les résultats en faveur d'une hémophilie ?

5°) Devant de tels résultats, quels sont vos examens biologiques de seconde intention et quels seraient les résultats qui confirmeraient le diagnostic d'hémophilie ?

6°) Quelles sont les complications d'une hémophilie ?

7°) Quel est le mode de transmission de l'hémophilie ?

8°) Quelles sont les anomalies moléculaires retrouvées dans l'hémophilie ?

9°) Comment peut-on faire le diagnostic en biologie moléculaire ?

10°) Quelles seront les différentes étapes de votre conseil génétique ?

11°) Détaillez les conclusions que vous pouvez obtenir à partir des données généalogiques.

12°) Comment fait-on le diagnostic phénotypique des conductrices ?

13°) Citez trois signes cliniques d'hémophilie de la période néonatale ?

14°) Comment fait-on le diagnostic génotypique ?

15°) Quel est le risque pour une mère conductrice obligatoire d'avoir un enfant atteint ?

16°) A partir de combien de semaines d'aménorrhées peut-on faire un diagnostic prénatal ?

17°) Comment fait-on un diagnostic prénatal ?

1°) Quelle est la définition de l'hémophilie ?

Défaillance du système intrinsèque de la coagulation par absence ou anomalie du
- Facteur VIII : hémophilie A
- Facteur IX : hémophilie B

NB : l'hémophilie A est cinq fois plus fréquente que l'hémophilie B.

2°) Devant un syndrome hémorragique, quels sont les arguments en faveur d'une hémophilie ?

Sexe masculin

Recherche d'ATCD familiaux (arbre généalogique) : accidents hémorragiques chez les sujets de sexe masculin du côté maternel.

Caractère évocateur des hémorragies :
- type hémorragie : hémarthrose
- hémorragie provoquée par un traumatisme mineur

3°) Comment évaluer la sévérité d'une hémophilie ?

La révélation de la maladie est d'autant plus précoce que la forme est sévère.
- Hémophilie majeure : Facteur < 1 %. *(diagnostiqué dans la petite enfance en raison de la répétition d'accidents hémorragiques types hématomes, hémarthrose, saignements intrabuccaux)*
- Hémophilie modérée : 2 % < Facteur < 5 %
- Hémophilie mineure : 5 % < Facteur < 30 %. *(diagnostic tard dans l'existence lors d'hémorragie post traumatique, post opératoire).*

4°) Devant un syndrome hémorragique, quel est votre bilan d'hémostase de 1ère intention et quels seraient les résultats en faveur d'une hémophilie ?

Hémostase primaire :
- TS : normal
- plaquettes : normales

Coagulation :
- TP : normal
- fibrinogène : normal
- temps de thrombine : normal
- TCA ALLONGE avec TP normal

5°) Devant de tels résultats, quels sont vos examens biologiques de seconde intention et quels seraient les résultats qui confirmeraient le diagnostic d'hémophilie ?

- Dosage du TCA sur un mélange plasma malade + témoin
- TCA normalisé : permet d'éliminer un anticoagulant circulant
- Dosage F VIII_C et F IX → pour déterminer le type et l'intensité du déficit
- Dosage VWF Ag (Facteur Willebrand) → normal : pour éliminer le diagnostic différentiel de maladie de Willebrand

Une fois le diagnostic fait, compléter le bilan prétransfusionnel par la détermination du groupe sanguin phénotype, de la sérologie Hep A, B, C, VIH, CMV, parvovirus et la recherche éventuelle d'un anticoagulant circulant.

6°) Quelles sont les complications d'une hémophilie ?

Complication du syndrome hémorragique :

- Répétition des hémarthroses : peut constituer à la longue une arthropathie hémophilique
- Hématomes profonds rétro péritonéaux touchant le psoas provoquant des rétractions musculaire source d'attitude vicieuse, des compressions nerveuses ou vasculaires (syndrome de Volkman)
- Hématomes de localisation dangereuse : plancher buccal avec risque d'asphyxie, rétro-orbitaire avec risque de cécité
- Hémorragie de localisation dangereuse : cérébro-méningées, rétiniennes

Complication du traitement transfusionnel substitutif : apparition d'un anticoagulant circulant, à suspecter devant l'inefficacité inhabituelle du traitement substitutif, qui entraîne un allongement du TCK malgré le mélange du plasma du malade avec un plasma témoin.

Idem à toute transfusion (cf chapitre transfusion) notamment complications virales actuellement rare avec les dérivés modernes.

7°) Quel est le mode de transmission de l'hémophilie ?

L'hémophilie est une malade récessive liée au chromosome X (les gènes des facteurs VIII et IX sont situés sur l'extrémité distale du bras long q du chromosome X)

Seuls les hommes seront touchés

Les femmes ont rarement une expression clinique du fait du phénomène de Lyonisation de l'X

8°) Quelles sont les anomalies moléculaires retrouvées dans l'hémophilie ?

Hémophilie A :

- inversion du gène de F VIII (45 % des formes majeures)
- délétion
- mutation ponctuelle

Hémophilie B : plus de 1000 mutations ponctuelles différentes

9°) Comment peut-on faire le diagnostic en biologie moléculaire ?

Analyse directe :

- Mise en évidence de l'anomalie moléculaire responsable de la pathologie (le plus souvent chez le prépositus puis chez les autres membres de la famille)
- C'est la méthode de choix pour l'analyse du F IX car il est petit
- Pour le F VIII qui est très grand, on recherche uniquement l'inversion

Analyse indirecte :

- Elle repose sur une étude de liaison entre le locus morbide et des marqueurs polymorphes de l'ADN situés à proximité du gène ou intragénique (POLYMORPHISME DE RESTRICTION)
- Nécessité d'une informativité (participation familiale étendue)

10°) Quelles seront les différentes étapes de votre conseil génétique ?

Dépistage des conductrices

- à partir des données généalogiques
- diagnostic phénotypique des conductrices
- diagnostic génotypique

Diagnostic prénatal

11°) Détaillez les conclusions que vous pouvez obtenir à partir des données généalogiques.

Si le garçon hémophile est le seul concerné dans une petite famille (forme sporadique)

Recherche directe de la mutation à partir du sujet malade et vivant

- mutation identifiée : elle sera recherchée chez la mère qui sera reconnue conductrice si elle porte cette mutation. Si elle ne porte pas cette mutation, il sera impossible de conclure car il peut s'agir soit d'une mutation de novo, soit d'une mutation en mosaïque germinale
- mutation non identifiée : impossibilité de connaître le statut génotypique de la mère (probable mutation de novo)

S'il existe 2 ou plusieurs garçons ou adultes hémophiles dans la famille :

- Sera reconnue d'emblée conductrice obligatoire :
  - toute fille née d'un père hémophile
  - toute mère d'un enfant hémophile ayant aussi un apparenté masculin atteint
  - toute mère d'au moins 2 garçons atteints
- Sera reconnue conductrice potentielle (risque de 50 %)
  - toute descendante féminine issue d'une femme conductrice (le risque diminue de moitié à chaque génération)
  - mère d'un cas isolé
  - sœur, tante, cousine d'un hémophile
- Sera reconnue non conductrice
  - toute femme née d'un homme issu directement de la famille et non atteint

12°) Comment fait-on le diagnostic phénotypique des conductrices ?

Dosage F VIII/F Willebrand

Du facteur IX (il est diminué chez 70% des conductrices)

Si F VIII/F Willebrand < 0,7 ou F IX diminué, le diagnostic de conductrice est probable

Une valeur normale n'élimine pas ce diagnostic.

13°) Citez trois signes cliniques d'hémophilie de la période néonatale ?

- Céphalhématome ou bosse sérosanguine
- Hémorragies intracrâniennes
- Ecchymoses, hématomes multiples

14°) Comment fait-on le diagnostic génotypique ?

Analyse directe :

- consiste à caractériser la mutation génétique responsable de la maladie puis à la rechercher dans une famille donnée.
- Si la recherche de la mutation n'a pas été faite ou si elle n'a pas abouti, l'analyse indirecte reste le seul espoir d'étayer le conseil génétique.

Analyse indirecte :

- nécessite alors d'obtenir l'ADN de tous les sujets consentants de la famille qui contribueraient à apporter une informativité.
- L'étude des garçons malades va permettre de définir chez la mère, l'haplotype de l'X porteur du gène muté.
- L'étude des garçons sains fournira l'haplotype sain.

15°) Quel est le risque pour une mère conductrice obligatoire d'avoir un enfant atteint ?

- 1/4
- 1/2 (probabilité de transmettre l'X atteint) x 1/2 (probabilité que ce soit un garçon).

16°) A partir de combien de semaines d'aménorrhées peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Un diagnostic prénatal précoce est possible à partir d'un prélèvement de villosité choriale (9-12 SA).

17°) Comment fait-on un diagnostic prénatal ?

1ère étape : étude du sexe de l'enfant soit par caryotype si ponction trophoblaste, soit par échographie avant ponction sang fœtal.
Si fille → STOP

Si garçon :

- soit mutation identifiée chez l'hémophile et la mère → analyse directe
- soit mutation non identifiée chez une femme conductrice obligatoire
  - avec étude familiale informative → analyse indirecte (RFLP)
  - avec étude familiale non informative → dosage facteur coagulation chez le fœtus masculin à 20 SA par cordocentèse après détermination du sexe fœtal
- soit mutation non identifiée chez une mère non conductrice obligatoire (et mosaïque germinale non écartée) → cordocentèse (seule méthode certaine).

N° 178 : TRANSFUSIONS SANGUINES ET PRODUITS DERIVES DU SANG. HEMOVIGILANCE.

- *Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de tracabilité et d'hémovigilance.*
- *Prescrire une transfusion des dérivés du sang.*
- *Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.*

BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION

1°) Quelles sont les bases immunologiques du système ABO ?

2°) Donnez les règles de transfusion de sang en fonction du groupe du receveur.

3°) Donnez les règles de transfusion de plasma en fonction du groupe du receveur.

4°) Définir les termes d'anticorps réguliers, irréguliers, naturels, immuns.

5°) Quel est le type des anticorps du système ABO ?

6°) Comment les déterminer ?

7°) Qu'est-ce qu'un donneur «O dangereux» ?

8°) Citez d'autres groupes érythrocytaires.

9°) Quel est le type de ces anticorps de tous les groupes érythrocytaires autre que ABO ?

10°) Qu'est ce que les RAI ?

11°) Quelles sont les règles à respecter dans le système rhésus lors d'une transfusion ?

12°) Quels sont les groupes sanguins plaquettaires ?

13°) Quels sont les groupes sanguins granulocytaires ?

1°) Quelles sont les bases immunologiques du système ABO ?

Le sujet a dans son sérum des Ac dirigés contre les Ag qu'il n'a pas

- un sujet de groupe A possède des Ac anti B
- un sujet de groupe B possède des Ac anti A
- un sujet du groupe O (AgH) possède des Ac anti A et anti B
- un sujet du groupe AB ne possède aucun Ac

2°) Donnez les règles de transfusion de sang en fonction du groupe du receveur.

La transfusion de tout produit sanguin labile cellulaire doit impérativement tenir compte de la compatibilité ABO

Receveur	Donneur(s) possible(s)
A	A, O
B	B, O
O	O
AB	A, B, O

3°) Donnez les règles de transfusion de plasma en fonction du groupe du receveur.

Receveur	PFC d'un donneur
AB	AB
A	AB, A
B	AB, B
O	AB, O

4°) Définir les termes d'anticorps réguliers, irréguliers, naturels, immuns.

Type	Description
Réguliers	Partagé par toute la population
Irrégulier	Partagé par quelques individus
Naturels	Ac présent sans aucune stimulation antigénique auparavant
Immuns	Ac acquis à la suite d'une stimulation antigénique

5°) Quel est le type des anticorps du système ABO ?

Ces anticorps sont
- NATURELS (ils existent dès le début en dehors de toute alloimmunisation antérieure)
- REGULIERS (ils sont constamment présents chez tout individu)
- de type IgM

6°) Comment les déterminer ?

Epreuve de Beth-Vincent :
- mise en évidence des antigènes portés sur les hématies mises en présence de sérum test de spécificité connue

Epreuve de Simonin-Michon :
- mise en évidence de l'absence ou de la présence d'anticorps anti-A et anti-B dans le plasma mise en présence de globules rouges-tests de groupe ABO connu

7°) Qu'est-ce qu'un donneur «O dangereux» ?

- Les anticorps du donneur n'ont pas d'importance car ils sont présents en faible quantité après la centrifugation du don.
- La réaction antigène-anticorps se fait presque toujours entre un antigène du donneur et un anticorps du receveur.
- Dans le cas des donneurs dangereux, des anticorps **immuns** et **irréguliers** dirigés contre A ou B sont apparus. Leur présence est liée à une stimulation antigénique (infection, vaccination, grossesse, ...).
- Un tel sang ne peut être donné qu'à un sujet du même groupe.

8°) Citez d'autres groupes érythrocytaires.

- Système RHESUS : Antigène D
  - Antigène D présent : rhésus + (désigné par la lettre D)
  - Antigène D absent : rhésus - (désigné par la lettre d bien que l'antigène d n'existe pas)
  - On est donc soit D soit d
- Antigènes C et c (issus de 2 gènes allèles, on peut être CC/cc/Cc)

- Antigènes E et e (issus de 2 gènes allèles)
- Système Kell :
  - composé de 4 antigènes dont l'antigène K est le plus immunogène de ce groupe
  - 90 % de la population est Ag K- donc Kell -
- Système Duffy
- Système Kidd
- Système MNSs
- Système Lewis : est sous la dépendance de 2 gènes différents.

9°) Quel est le type de ces anticorps de tous les groupes érythrocytaires autre que ABO ?

Ce sont des anticorps immuns (car résultant d'une allo-immunisation antérieure par transfusion antérieure ou par incompatibilité fœto-maternelle acquise lors d'une grossesse antérieure) et irréguliers (car non présents chez tous les individus)

10°) Qu'est ce que les RAI ?

La recherche d'agglutinines irrégulières

Avant une transfusion de globules rouges, on recherche dans le sérum du patient la présence de ces allo-anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires autres qu'ABO.

11°) Quelles sont les règles à respecter dans le système rhésus lors d'une transfusion ?

La règle minimale est d'observer la compatibilité Rh D

- un patient Rh + peut recevoir Rh + ou Rh -
- un patient Rh - doit recevoir Rh -

Si on transfuse du sang Rh D+ à un patient Rh D-, il faut faire des RAI avant la transfusion pour s'assurer de l'absence d'anticorps anti-D qui hémolyseraient la transfusion. Il faut de plus refaire des RAI après la transfusion.

12°) Quels sont les groupes sanguins plaquettaires ?

Antigène commun à d'autres cellules sanguines :

- Antigène ABO : les plaquettes portent sur leur membrane les antigènes A et B dont l'expression est faible et variable entre les individus. Si le receveur possède des anticorps anti-A ou anti-B immuns(++), on peut voir une inefficacité transfusionnelle.
- Antigène HLA de classe I : l'allo immunisation anti HLA peut être fœtomaternelle, post transfusionnel, post transplantation. (20% des femmes sont immunisées après la deuxième grossesse).

Antigène spécifique plaquettaire :

- Human platelet Antigène (HPA) de 1 à 5.

13°) Quels sont les groupes sanguins granulocytaires ?

- Antigène commun à d'autres cellules sanguines
- Antigène ABO et Antigène HLA de classe I
- Antigène spécifique granulocytaire

PRODUITS SANGUINS, INDICATIONS, PRESCRIPTIONS

1°) Quels sont les différents types de don ?

2°) Quels sont les avantages de l'aphérèse ?

3°) Quel est le volume, le contenu en Hb, l'HT, la durée de conservation d'un concentré globulaire standard ?

4°) De combien augmentent l'hémoglobine et l'hématocrite en cas de transfusion d'un culot globulaire ?

5°) Quelles sont les indications de la transfusion de culots globulaires ?

6°) Comment peut-on calculer le nombre de culots à transfuser ?

7°) Quels sont les différents types de culots globulaires (CG) standards ?

8°) Quels sont les indications et les avantages d'un culot globulaire déleucocyté ?

9°) Quels sont les indications et les avantages d'un culot globulaire compatibilisé ?

10°) Quels sont les indications et les avantages de culots globulaires phénotypés ?

11°) Quels sont les indications et les avantages de culots globulaires irradiés ?

12°) Quels sont les indications et les avantages de culots globulaires déplasmatisés (c.à.d. où on a éliminé les protéines résiduelles) ?

13°) Quelle est la différence fondamentale entre un culot plaquettaire standard et un culot plaquettaire d'aphérèse ?

14°) Quelles sont les indications de culots plaquettaires ?

15°) Quels sont les différents types de culots plaquettaires ?

16°) Quels sont les différents types d'utilisation de plasma frais congelé ?

17°) Quelles sont les indications du plasma frais congelé ?

18°) Citez différents produits stables.

19°) Comment sélectionner les donneurs ?

20°) En pratique, quelles sont toutes les modalités qui précèdent la transfusion ?

21°) Quels sont les délais de validité des RAI avant une transfusion ?

1°) Quels sont les différents types de don ?

- Don standard de sang : après centrifugation, on obtient des concentrés globulaires plaquettaires et du plasma
- Aphérèse : seul le plasma ou les plaquettes sont prélevés
- Don pour transfusion autologue

2°) Quels sont les avantages de l'aphérèse ?

- Diminution du nombre de donneurs
- Diminue risque alloimmunisation
- Diminue risque infectieux (transmission agents microbiens)

Ce type de transfusion est à privilégier en cas de transfusions itératives.

3°) Quel est le volume, le contenu en Hb, l'HT, la durée de conservation d'un concentré globulaire standard ?

- Volume : 250 ml
- Contenu en Hb : 22 g/dL soit un total d'au moins 40 g d'Hb par culot.
- Ht : 50 à 70 %
- Conservation à 4° durant 42 j maximum

4°) De combien augmentent l'hémoglobine et l'hématocrite en cas de transfusion d'un culot globulaire ?

La transfusion d'un culot globulaire augmente d'un point l'hémoglobine et de 2% l'hématocrite.

5°) Quelles sont les indications de la transfusion de culots globulaires ?

- Anémie aiguë (si Hb<7 d/dL, dès 10 g/dL avec un patient aux ATCD cardio-vasculaires)
- Anémie chronique : pas si Hb > 10 g/dL, transfusion si Hb < 6 g/dL.
- AHAI : inefficace donc uniquement en cas d'intolérance clinique.

6°) Comment peut-on calculer le nombre de culots à transfuser ?

$$\textbf{Nb de culots à transfuser} = \frac{(\text{Volémie du patient}*100)*(Hb_{finale}-Hb_{initiale})}{\text{Qté d'Hb contenue dans les culots}}$$

7°) ***Quels sont les différents types de culots globulaires (CG) standards ?***

- CG déleucocytés
- CG déplaquettés
- CG compatibilisés
- CG phénotypés
- CG irradiés
- CG déplasmatisés

8°) Quels sont les indications et les avantages d'un culot globulaire déleucocyté ?

Tous les culots sanguins, concentrés plaquettaires et plasma frais congelé sont déleucocytés.

Avantages :

- Prévention de la réaction d'alloimmunisation aux antigènes antileucoplaquettaires (notamment Ag HLA)
- Prévention des complications de l'alloimmunisation antileucoplaquettaire (frisson hyperthermie)
- Réduit le risque de transmission de virus intraleucocytaire

9°) Quels sont les indications et les avantages d'un culot globulaire compatibilisé ?

Un culot globulaire compatibilisé est un culot qui a été testé en laboratoire comme étant compatible avec le sang du patient.

Indications :

- Patient avec des RAI +.
- Patient avec des antécédents de transfusions inefficaces
- Patient avec des antécédents d'hémolyse intravasculaire

Avantage :

- Prévention des conflits immunologiques antigènes - anticorps

10°) Quels sont les indications et les avantages de culots globulaires phénotypés ?

Un produit phénotypé tient compte des antigènes C, c, E, e, du système rhésus et de l'antigène K du système Kell.

Un culot globulaire standard ne tient compte que de la compatibilité ABO et Rh D.

Indication :

- femme < 45 ans
- chez les patients déjà alloimmunisés contre un de ces antigènes
- de manière préventive chez les polytransfusés ou les patients transfusés au long cours

Avantages :

- prévention alloimmunisation
- prévention conflit immunologique en cas d'alloimmunisation antérieure

11°) Quels sont les indications et les avantages de culots globulaires irradiés ?

L'irradiation a pour but de bloquer la potentialité de mitoses des leucocytes empêchant ainsi une réaction de type greffon contre l'hôte susceptible de survenir chez les patients immunodéprimés.

Indications :

- greffe de moelle
- patients immunodéprimés (sauf sida) donc toute affection maligne traitée par chimiothérapie lourde
- transfusion in utero/prématurité

Avantage :

- prévention réaction greffon contre l'hôte

12°) Quels sont les indications et les avantages de culots globulaires déplasmatisés (c.à.d. où on a éliminé les protéines résiduelles) ?

Indications :

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Déficit congénital en Ig A
- Hémophilie avec anticorps anti facteur VIII acquis

Avantage :

- prévention des réactions allergiques aux protéines plasmatiques

13°) Quelle est la différence fondamentale entre un culot plaquettaire standard et un culot plaquettaire d'aphérèse ?

Pour le culot plaquettaire standard

1 seul don de sang ne correspond qu'à 1 unité ; hors la posologie habituelle d'une transfusion de plaquettes est de 1 unité pour 10 Kg d'où la nécessité de procéder à un poolage de 6 à 8 unités donc de 6 à 8 donneurs

Pour le culot plaquettaire d'aphérèse, toutes les plaquettes proviennent du même donneur

14°) Quelles sont les indications de culots plaquettaires ?

- Thrombopénie centrale
- CIVD
- Acte invasif avec thrombopénie

15°) Quels sont les différents types de culots plaquettaires ?

- CP standard ou d'aphérèse phénotypé
  - tient compte de l'Ag HLA de classe I et des Ag HPA
  - sachant que le non-phénotype tient compte de l'Ag ABO
- CP standard ou d'aphérèse déleucocyté
- CP standard ou d'aphérèse déplasmatisé
- CP d'aphérèse compatibilisé
- CP d'aphérèse irradié

16°) Quels sont les différents types d'utilisation de plasma frais congelé ?

Issu de sang total :

- utilisé sous forme sécurisée (quarantaine de 120 j au minimum puis délivré après un nouveau contrôle sérologique du donneur)
- utilisé sous forme solidarisée (associé à la transfusion d'un concentré de GR issu du même donneur)

Issu d'aphérése :

- utilisé sous forme sécurisée
- utilisé sous forme viro-atténuée (traité par solvant détergeant)

17°) Quelles sont les indications du plasma frais congelé ?

- Coagulopathie grave de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation
- Hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation
- Déficit complexe rare en facteur de la coagulation lorsque ces facteurs spécifiques ne sont pas disponibles

18°) Citez différents produits stables.

- Albumine humaine
  - Indication : hypoprotidémie avec déficit oncotique
- Immunoglobuline polyvalente
  - Indication : diminution immunité humorale, immunomodulation

- Immunoglobuline spécifique
- Fraction coagulation d'origine humaine concentrée de :
  - F VIII
  - F IX
  - Willebrand
- Le fibrinogène
- L'antithrombine III
- L'α-1 antitrypsine.
- Colle biologique
- ../...

19°) Comment sélectionner les donneurs ?

Interrogatoire minutieux : antécédents, médicaments (aspirine, ...), mode de vie pour écarter :
- les sujets à risque de MST
- les sujets ayant eu une brucellose sont exclus du don pendant 2 ans après négativité du sérodiagnostic de Wright
- les sujets revenant d'un pays impaludé depuis moins de 4 mois
- les sujets présentant un terrain atopique

Examen clinique systématique

Biologie :
- Groupe sanguin, rhésus, RAI
- Hémoglobine, hématocrite
- Sérologies : Syphilis, VIH, VHC, HTLV I/II, Ag HBs, Ac anti HBc, ALAT
- +/- si retour d'un pays impaludé depuis plus de 4 mois et moins de 3ans → sérologie paludisme
- +/- si transfusion à un patient immunodéprimé ou une femme enceinte → sérologie CMV

20°) En pratique, quelles sont toutes les modalités qui précèdent la transfusion ?

1- Vérifier la nécessité absolue de transfuser

2- Groupage ABO : règle 4 x 2

- 2 techniques différentes (épreuve de Beth Vincent ; de Simonin) réalisées par 2 personnes différentes sur 2 échantillons issus d'un 2ème prélèvement, prélevés par une autre personne

3- Détermination du Rhésus D

4- Recherche d'agglutinine irrégulière (RAI)

5- Contrôle ultime au lit du patient

- vérification identité patient, son groupe et celui de la poche sanguine
- vérification ABO patient et de la poche de sang par la méthode de Beth Vincent

6- +/- épreuve de compatibilité au laboratoire avant la transfusion (entre la poche de sang et le sérum du patient) si patient

- ayant une RAI positive
- si transfusion précédente sans rendement explicable
- si ATCD d'hémolyse intravasculaire

21°) Quels sont les délais de validité des RAI avant une transfusion ?

Contexte	Délai des RAI
Pas d'ATCD de transfusion ou de grossesse les 6 derniers mois	3 semaines
Transfusion ou grossesse entre 1 et 6 mois	3 jours
Transfusion il y a moins d'un moins Grossesse en cours	24 heures

Si patient a des RAI +

→ détermination des phénotypes érythrocytaires de la poche Rh (c,C,e,E) et Kell, le phénotype est étendu si au moins un autre Ag érythrocytaire.

→ épreuve de compatibilité au laboratoire entre sang du receveur et sang de la poche, délai de validité : 3 jours ou 1 jours si transfusion récente.

Après une transfusion, il faut refaire des RAI au 15ème jour.

COMPLICATIONS DES TRANSFUSIONS, CONDUITE A TENIR

1°) Quelles sont les complications immunologiques des transfusions ?

2°) Quelles sont les complications infectieuses des transfusions ?

3°) Quelles sont les autres complications des transfusions ?

4°) Quels sont les signes cliniques de l'hémolyse aiguë intravasculaire par incompatibilité ABO ?

5°) Quelle est l'explication des accidents retardés ?

6°) Quels en sont les signes cliniques ?

7°) Quels en sont les arguments biologiques ?

8°) Quelles sont les étiologies du syndrome frisson hyperthermie ?

9°) Quels en sont les signes cliniques ?

10°) Quels sont les 3 mécanismes d'allo-immunisation anti-HLA ?

11°) Quelles sont les étiologies des manifestations allergiques ?

12°) Comment se manifeste un purpura thrombopénique post transfusionnel aigu ?

13°) Quelle en est la physiopathologie ?

14°) Comment peut-on prévenir la transmission de maladies virales lors d'une transfusion ?

15°) Quelle est la définition d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires ?

16°) Que doit-on évoquer comme étiologie devant une réaction d'intolérance à une transfusion ?

17°) Quelle est la conduite à tenir devant des réactions d'intolérance à une transfusion ?

18°) Quelles sont les précautions à prendre chez un polytransfusé chronique ?

1°) Quelles sont les complications immunologiques des transfusions ?

- Hémolyse aiguë intravasculaire par incompatibilité érythrocytaire ABO
- Hémolyse retardée intratissulaire
- Syndrome frisson – hyperthermie
- Manifestation allergique
- Purpura thrombopénique post transfusionnel aigu
- Réaction du greffon contre l'hôte

2°) Quelles sont les complications infectieuses des transfusions ?

- Choc septique ou endotoxinique
- Transmission maladie virale :
  - Hépatite B, C
  - VIH
  - HTLV-1 ou 2
  - CMV
- Transmission bactérienne :
  - Syphilis
  - Staphylocoque, BGN
  - brucellose
- Transmission maladie parasitaire : paludisme

3°) Quelles sont les autres complications des transfusions ?

- Troubles circulatoires : ischémie par peur de transfuser, ou OAP par surcharge
- Troubles métaboliques :
  - hypocalcémie → par intoxication citrate
  - hyperkaliémie → par hémolyse
- Troubles de la thermocoagulation : hypothermie
- troubles de la coagulation : dilution plaquette et facteur de la coagulation avec un risque hémorragique
- Surcharge en fer secondaire : 1 litre de sang apporte 0,5 g de fer.
- Thrombo-embolie : limitée par l'utilisation systématique de filtres stoppant les micro-embols de la poche.

4°) Quels sont les signes cliniques de l'hémolyse aiguë intravasculaire par incompatibilité ABO ?

Dès les 50 premiers mL de sang, apparaissent : malaise, frissons, hyperthermie, céphalées, douleurs lombaires. Puis s'installe un choc cardio-vasculaire avec chute tensionnelle et insuffisance rénale oligoanurique. Une CIVD peut venir compliquer le tableau.

5°) Quelle est l'explication des accidents retardés ?

Chez les patients ayant des titres faibles d'anticorps irréguliers et chez qui la transfusion réactive les anticorps.

6°) Quels en sont les signes cliniques ?

Signes d'hémolyse : fièvre, frisson, ictère apparaissant vers le 5ème jour.
Inefficacité transfusionnelle.

7°) Quels en sont les arguments biologiques ?

Inefficacité transfusion (persistance de l'anémie)

Hémolyse intratissulaire :

- bilirubine libre élevée
- LDH élevé
- Haptoglobine basse

Accident immunologique :

- test de Coombs direct/élution/RAI
- test de compatibilité
- (à répéter 5 jours après si nécessaire)

8°) Quelles sont les étiologies du syndrome frisson hyperthermie ?

Fréquent.

Immunologique :

- alloimmunisation antileucoplaquettaire (surtout anti-HLA). Le receveur possède des anticorps anti-HLA dirigés contre les plaquettes ou les globules blancs.
- présence d'Ac anti-érythrocytaire

Non immunologique :

- infectieuse
- toxique

(Il peut s'observer avec tous les dérivés sanguins (labiles et stables))

9°) Quels en sont les signes cliniques ?

Fièvre et frisson pendant et/ou au décours de la transfusion sans état de choc.

On peut voir des érythèmes de la face.

10°) Quels sont les 3 mécanismes d'alloimmunisation anti HLA ?

- Fœtomaternelle
- Post transfusionnel via les leucocytes.
- Allogreffe de moelle

11°) Quelles sont les étiologies des manifestations allergiques ?

- Présence d'Ac anti IgA développé chez les patients ayant un déficit congénital en IgA
- Présence d'Ac anti F VIII chez les hémophiles.
- Apport par la transfusion de molécules impliquées dans les réactions allergiques : IgE, histamine, sérotonine, ... (intérêt d'exclure les donneurs présentant un terrain atopique)

Les manifestations allergiques sont très fréquentes et notamment lors de la transfusion de concentrés plaquettaires. Les symptômes vont du simple urticaire un choc anaphylactique.

Les réactions sévères sont prévenues par la déplasmatisation des produits sanguins labiles.

12°) Comment se manifeste un purpura thrombopénique post transfusionnel aigu ?

Syndrome hémorragique avec thrombopénie périphérique entre 8 et 15 jours après la transfusion.

13°) Quelle en est la physiopathologie ?

Les plaquettes sont détruites par les allo-anticorps anti-HPA-Ia chez une patient HPA-Ia – et qui a été immunisée par une grossesse ou une transfusion antérieure.

14°) Comment peut-on prévenir la transmission de maladies virales lors d'une transfusion ?

Hépatite B :

- sélection donneur
- sérologies Ag Hbs, Ac Hbc, ALAT chez le donneur
- vaccination des polytransfusés chroniques
- procédure d'inactivation virale pour les produits stables

Hépatite C :

- sélection donneur
- sérologie hépatite C chez le donneur
- procédure d'inactivation virale pour les produits stables

VIH :

- sélection donneur
- sérologie VIH
- procédure d'inactivation virale pour produit stable

HTLV 1 :

- sélection donneur
- sérologie HTLV

CMV (prévention pour femme enceinte et immunodéprimé) :

- sélection donneur séronégatif
- produit déleucocyté

15°) Quelle est la définition d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires ?

On parle d'état réfractaire lorsque que le rendement transfusionnel plaquettaire est inférieur à 20%.

$$RTP = \frac{\text{(plaquettes après transfusion) - (plaquettes avant transfusion)*poids*0,075}}{\text{Nombre de plaquettes transfusées}}$$

16°) Que doit-on évoquer comme étiologie devant une réaction d'intolérance à une transfusion ?

- Choc endotoxinique et/ou septique
- Incompatibilité ABO
- Choc anaphylactique
- Alloimmunisation anti érythrocytaire (surtout sous-groupe rhésus)
- Alloimmunisation anti leucoplaquettaire ou anti HLA

17°) Quelle est la conduite à tenir devant des réactions d'intolérance à une transfusion ?

Urgence.

- Arrêt de la transfusion,
- Garder la voie d'abord (apprécier la quantité de sang transfusé)
- Vérification de l'identité du malade, du groupe et celui des poches sanguines

Au laboratoire :

- vérification Gr, Rh, RAI
  - du patient sur un prélèvement pré-transfusionnel et sur un nouveau prélèvement
  - du reliquat de la poche transfusée
- Coombs direct/ test d'élution/ RAI/ épreuve de compatibilité

Biologie :

- Bilan hémolyse : bilirubine, LDH, haptoglobine, hémoglobinurie
- Fonction rénale
- Bilan hémostase complète (CIVD)

ECG (hyperkaliémie)

Hémocultures patient et du culot transfusé

Traitement :

- Réanimation
- transfusion CG isogroupe, iso-rhésus
- remplissage vasculaire +/drogués inotropes
- traitement éventuel CIVD (plasma frais congelé, héparinothérapie)
- Eventuellement antibiothérapie

Prévenir l'hémovigilance.

18°) Quelles sont les précautions à prendre chez un polytransfusé chronique ?

- Sérologie Hépatites B, C , VIH → vaccinations contre les hépatites A et B
- Gr, Rh, RAI à refaire régulièrement,
- Si RAI positif à identifier et à compléter par épreuve compatibilité

- Transfusions de CG phénotypés, déleucocytés, déplaquettés

- Bilan martial régulièrement (la ferritine élevée de manière chronique est un des premiers signes d'hémochromatose)
- →Desféral® au long cours (chélateur du fer) pour prévenir l'hémochromatose et ses conséquences (cirrhose, insuffisance cardiaque, endocrinopathies)

HEMOVIGILANCE

1°) Quelle est la définition de l'hémovigilance ?
2°) Quels sont les différents niveaux du réseau d'hémovigilance ?
3°) Comment se déroule la déclaration d'un incident transfusionnel ?
4°) Que doit contenir le dossier transfusionnel ?

1°) Quelle est la définition de l'hémovigilance ?

C'est l'ensemble des procédures de surveillance organisée depuis la collecte de sang et de ses composants jusqu'à la surveillance des receveurs en vue de recueillir des informations sur les effets indésirables ou inattendus résultant de l'utilisation thérapeutiques d'un produit sanguin labile et d'en prévenir l'apparition.

2°) Quels sont les différents niveaux du réseau d'hémovigilance ?

- Local : correspondants (médecins ou pharmaciens) des établissements de transfusions sanguines et des établissements de santé.
- Régional : coordinateurs régionaux d'hémovigilance
- National : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et l'Etablissement français du sang.

3°) Comment se déroule la déclaration d'un incident transfusionnel ?

En France, cette déclaration est obligatoire.

Dans les 8 heures qui suivent le signalement de l'incident transfusionnel par le médecin ou l'infirmier, le correspondant local de l'établissement de santé et celui de l'établissement de transfusion sanguine doivent être avertis.

Ensemble, ils rédigent une fiche d'incident transfusionnel (FIT).

Elle est envoyée au coordinateur régional d'hémovigilance, à l'ASSFaPS et à l'EFS.

Ce document servira de base pour les analyses.

Après traitement informatique, ces données viennent compléter la base de données nationale informatisée de l'hémovigilance appelé le GIFIT (gestion informatisée de la fiche d'incident transfusionnel).

4°) Que doit contenir le dossier transfusionnel ?

Il est obligatoire en fait partie intégrante du dossier médical.

Il contient :

- Résultats des examens d'immuno-hématologie érythrocytaire et leucoplaquettaire
- Copie des prescriptions de PSL
- Les borderaux de livraison des produits
- Les fiches de tracabilités des produits sanguins transfusés
- Les sérologies pré et post- transfusionnelles, si elles ont été réalisées.
- Une copie des fiches d'incidents transfusionnels
- Une copie de l'information délivrée au patient

N° 311 : EOSINOPHILIE

Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

1°) Donnez la définition d'une hyperéosinophilie.

2°) Quelles sont les principales complications d'une hyperéosinophilie élevée et durable ?

3°) Quelles sont les principales étiologies hématologiques des hyperéosinophilies ?

4°) Quelles sont les deux causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie ?

5°) Quelles sont les autres causes d'hyperéosinophilie ?

6°) Quelles sont les grandes lignes de votre interrogatoire devant une hyperéosinophilie ?

7°) Est-ce que toutes les parasitoses entraînent des hyperéosinophilies ?

8°) Qu'est-ce qu'un syndrome de Löffler ? Citez-en les principales causes.

9°) Quelles sont les principales causes parasitaires d'hyperéosinophilie ?

10°) Comment faites-vous le diagnostic d'une oxyurose ?

11°) Que savez-vous de la cysticercose ?

12°) Quelles précautions particulières prenez-vous avant une corticothérapie chez un antillais ?

13°) Citez 3 maladies bactériennes pouvant être responsables d'hyperéosinophilie ?

14°) Quels sont les signes cliniques et paracliniques d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique ?

15°) Quels sont les principaux signes cliniques et paracliniques du syndrome de Churg et Strauss ?

16°) Donnez la définition du syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique.

1°) Donnez la définition d'une hyperéosinophilie.

Présence de plus de 400 Polynucléaires éosinophiles circulants par mm^3 sur plusieurs numérations successives

2°) Quelles sont les principales complications d'une hyperéosinophilie élevée et durable ?

- Cardiaques : nécrose myocardique, myocardite, endocardite fibroblastique, thrombus intra-cavitaires, fibrose, cardiopathie restrictrive, insuffisance cardiaque
- Neurologiques : encéphalopathies, polyneuropathies, thrombo-embolies, méningites à PNEo
- Bronchopulmonaires : pneumopathies aiguës, toux chronique, asthme, infiltrats parenchymateux (LBA : présence d'éosinophile)
- Cutanées : urticaire, angio-oedème
- Décès

3°) Quelles sont les principales étiologies hématologiques des hyperéosinophilies ?

Hémopathies et néoplasies :

- Lymphome T, lymphome B
- leucémie myéloïde chronique ; maladie de Hodgkin
- leucémie aiguë (LAM 4); leucémie à éosinophiles
- syndromes myéloprolifératifs ++, syndromes myélodysplasiques
- Myélome multiple
- Maladie de Fanconi, Syndrome de Wiskott-Aldrich
- Déficit en IgA

4°) Quelles sont les trois causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie ?

- Parasitoses (helminthiases)
- Allergies
- Médicaments : antibiotiques (notamment β-lactamines), carbamazépine, imipramine, allopurinol, héparine

5°) Quelles sont les autres causes d'hyperéosinophilie ?

- Cancers (digestifs, bronchopulmonaires, seins, utérus, histiocytofibrome ...)
- Connectivites, vascularites : périartérite noueuse, syndrome de Churg et Strauss, lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie des embols de cholestérols
- Dermatoses : pemphigoïde bulleuse, dermatite herpétiforme, toxidermies, mycosis fongoïde, mastocytose systémique
- Digestifs : Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie cœliaque, Maladie de Whipple, Cirrhose, pancréatites, Cholangite sclérosante
- Infections : Aspergillose Broncho-pulmonaire, VIH, VHC, salmonelles, BK, lèpre, brucellose
- Hyperéosinophilie idiopathique.

6°) Quelles sont les grandes lignes de votre interrogatoire devant une hyperéosinophilie ?

- Age, sexe ; profession
- Antécédents personnels ou familiaux d'allergie ou de néoplasie.
- Origine géographique ; voyages récents à l'étranger.
- Habitudes alimentaires ; hygiène
- Prise médicamenteuse
- Contact avec des animaux
- Etat général (anorexie ; asthénie ; amaigrissement)
- Symptômes actuels et leurs évolutions (pulmonaires, digestifs, cutanées, articulaires ...)

7°) Est-ce que toutes les parasitoses entraînent des hyperéosinophilies ?

Non

Seules les helminthiases peuvent entraîner des hyperéosinophilies.

Les protozoaires (paludisme, amibiase, toxoplasmose, pneumocystose ...) ne donnent pas d'hyperéosinophilie.

8°) Qu'est-ce qu'un syndrome de Löffler ? Citez-en les principales causes.

Pneumopathie qui associe

- radiologiquement : infiltrats alvéolaires labiles et migrateurs
- biologiquement : hyperéosinophilie sanguine
- cliniquement : signes pulmonaires discrets (toux, dyspnée, fièvre)

Causes principales :

- parasitoses (ascaris, anguillulose, ankylostomose ...)
- médicamenteuses (β-lactamines ...)
- idiopathique

9°) Quelles sont les principales causes parasitaires d'hyperéosinophilie ?

- Hyperéosinophilie souvent élevée, fluctuante selon les phases d'invasion de migration. (Courbes de Lavier)
- Dosage des IgE totales souvent > 500 → en faveur d'une helminthiase

Principales étiologies parasitaires

Sujet resté en France	**Parasitoses tropicales**
Oxyurose *(Enterobius)*	Filarioses (Loase, onchocercose)
Taenia Saginata	Bilharziose (*Schistosoma haematobium...*)
Hydatidose *(Echinococcus granulosus)*	Cysticercose (*Taenia Solium*)
	Anguillulose (*Strongyloïdes)*
Trichinellose *(Trichinella)*	Ascaridiose *(Ascaris)*
Toxocarose *(Toxocara)*	
Distomatose hépatique (*Fasciola Hepatica*)	Lava Migrans (*Gnathostomiase*)
Larva Migrans *(Ancylosotoma sp.)*	

10°) Comment faites-vous le diagnostic d'une oxyurose ?

Scotch test : application sur la marge anale le matin d'un scotch test qui permet l'examen microscopique des œufs pondus pendant la nuit.

N.B. : l'oxyurose est très fréquente chez l'enfant (maître symptôme : prurit anal le soir au coucher)

11°) Que savez-vous de la cysticercose ?

C'est une parasitose (helminthiase) due au *Taenia Solium* (Taenia du porc)

Elle correspond à la dissémination viscérale du Taenia (musculaire, sous-cutanée et surtout cérébrale)

On peut retrouver une augmentation des éosinophiles dans le sang circulant et dans le LCR.

12°) Quelles précautions particulières prenez-vous avant une corticothérapie chez un antillais ?

Traitement antiparasitaire systématique pour éviter une anguillulose maligne (souvent fatale) par Mintezol ou Zentel® per os.

Recherche d'anguillule dans les selles fraîchement émises par la méthode d'extraction de Baermann.

N.B. : Ce traitement est systématique chez un sujet suspect d'anguillulose (hyperéosinophilie ou séjour en zone d'endémie) avant toute corticothérapie.

13°) Citez 3 maladies bactériennes pouvant être responsables d'hyperéosinophilie ?

- Tuberculose
- Salmonellose
- Brucellose

N.B. : ces 3 maladies peuvent également être associées à des VS normales et à des neutropénies.

14°) Quels sont les signes cliniques et paracliniques d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique ?

Clinique :
- évolution par poussées successives
- pneumopathie due à une hypersensibilité à Aspergillus fumigatus
- asthme avec expectorations de moules bronchiques

Paraclinique :
- hyperéosinophilie constante (souvent importante)
- radio et scanner thoraciques :
- infiltrats pulmonaires récidivants et migrateurs
- dilatation des bronches proximales (à un stade évolué)
- élévation des Ig E totales et spécifiques anti aspergillaires
- précipitines anti-aspergillaires dans le sérum
- tests cutanés positifs pour Aspergillus

15°) Quels sont les principaux signes cliniques et paracliniques du syndrome de Churg et Strauss ?

Clinique :
- asthme constant et sévère (précède les autres symptômes)
- lésions viscérales diffuses semblables à la périartérite noueuse (cardio-vasculaires ; digestives ; cutanées ; mono ou polyneuropathie ; sinusite ...)
- altération de l'état général

Paraclinique :
- hyperéosinophilie élevée
- radio de thorax : infiltrats pulmonaires migrateurs et transitoires.
- présence d'éosinophiles extravasculaires sur les prélèvements histologiques

16°) Quelles sont les causes d'infiltrats pulmonaires associés à une hyperéosiniphilie ?

Médicaments :
- Méthotrexate, procarbazine
- Sulfamides, AINS
- Cromoglycate
- D-pénicillamines, Sels d'or

Aspergillose boncho-pulmonaire
Parasites :
- Filariose
- Toxocarose
- Bilharziose
- Paragonimose

Poumon éosinophile chronique (maladie de Carrigton)
Maladie de Churg et Strauss

17°) Donnez la définition du syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique.

- Hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm^3
- pendant plus de 6 mois,
- Sans étiologie retrouvée,
- Avec atteintes viscérales (cardiaques ; neurologiques ; pulmonaires).

C'est un diagnostic d'exclusion.
Elle touche surtout les hommes, entre 20 et 50 ans.

18°) Quelles sont les caractéristiques de la cardiopathie hyperéosinophilique ?

- Elle peut se manifester par des embolies systémiques à partir de thrombus intra-ventriculaires ainsi que par des troubles de la repolarisation diffus sur l'ECG.
- Par la suite, se développe une fibrose qui peut être localisée aux piliers des valves auriculo-ventriculaires (avec une insuffisance mitrale ou tricuspide), ou bien localisée à l'apex du cœur (entraînant une cardiopathie restrictive qui va évoluer vers l'adiastolie).

N° 182 - ACCIDENT DES ANTICOAGULANTS

- Diagnostiquer un accident des anticoagulants.

- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

1°) Rappelez les propriétés pharmacologiques des AVK.

2°) Quelles sont les molécules vitamine K dépendants ?

3°) Quelle est l'incidence des hémorragies sous AVK ?

4°) Quels sont les facteurs favorisants des hémorragies sous AVK ?

5°) Donnez les principales interactions médicamenteuses des AVK avec les mécanismes impliqués.

6°) Quels sont les principaux AVK que vous connaissez ? Quelle est leur demie-vie ?

7°) Quelles sont les principales localisations des hémorragies sous AVK ?

8°) Quels sont les médicaments utilisables pour corriger l'INR ?

9°) Quelle est votre conduite thérapeutique devant un surdosage en AVK en fonction de l'INR et de la clinique ?

10°) Quelles sont les autres complications des AVK ?

11°) Quels sont les moyens à votre disposition pour prévenir la survenue des hémorragies sous AVK ?

12°) Quel est le mode d'action des héparines ?

13°) Quels sont les facteurs favorisants des hémorragies sous héparines ?

14°) Devant un surdosage en héparine quelle est votre attitude thérapeutique ?

15°) Quels sont les moyens mis à votre disposition pour prévenir le risque d'hémorragies sous héparines ?

16°) Quels sont les différents types de thrombopénies à l'héparine que vous connaissez ?

17°) Comment confirmer le diagnostic de thrombopénie immuno-allergique ?

18°) Devant une thrombopénie à l'héparine quelle est votre attitude thérapeutique ?

19°) Quels sont les autres anticoagulants que vous connaissez ?

1°) Rappelez les propriétés pharmacologiques des AVK.

Ils sont métabolisés par le foie et les métabolites sont éliminés par les urines et les selles.
Ils traversent la barrière placentaire et sont tératogènes

Ils inhibent les enzymes microsomiales qui permettent la régénération de la vitamine K. Il y a donc une production anormale de protéines nécessitant une α-carboxylation. Ces protéines ne peuvent plus se fixer aux phospholipides ce qui explique le déficit de la coagulation qui résulte du traitement par AVK.

2°) Quelles sont les molécules vitamine K dépendants ?

- Facteurs de la coagulation : II, VII, IX, X
- Protéine C et protéine S.

C'est pourquoi quand on veut doser le taux des protéines C et S, il faut le faire à distance d'un traitement par AVK ou avant. ++++

3°) Quelle est l'incidence des hémorragies sous AVK ?

- Hémorragies graves : 3-5% des patients sous AVK
- Hémorragies mortelles : 0,6%

4°) Quels sont les facteurs favorisants des hémorragies sous AVK ?

- Age : elles sont plus fréquentes avec l'âge
- INR : le risque d'hémorragie double avec chaque point d'INR en plus.
- Pathologies associées : insuffisance rénale sévère, ATCD d'hémorragies digestives, insuffisance cardiaque sévère, les ulcères gastro-duodénaux, l'HTA mal contrôlée.
- Cholestase, atteinte de la flore digestive : modification du métabolisme des AVK.
- Médicaments
- Durée du traitement : plus elle est longue, plus le risque augmente chez les sujets âgés. Mais le risque est également élevé pendant la phase d'équilibre et pendant la première année de traitement.

5°) Donnez les principales interactions médicamenteuses des AVK avec les mécanismes impliqués.

Mécanisme	Potentialisation les AVK	Inhibition des AVK
Absorption digestive	Ralentisseurs du transit :	Diarrhée, malabsorption :
	Imodium®	Questran®, laxatifs, Sucralfat®
Liaison AVK-Albumine	Augmentation de la fraction libre des AVK	
	AINS, sulfamide, Lévothyrox®, fibres, statines	
Catabolisme hépatique	Diminution du métabolisme hépatique :	Inducteurs enzymatiques majorant le catabolisme hépatique :
	Daktarin®, Triflucan®, Tagamet®, Flagyl®, Métronidazole®, Cimétidine®	barbituriques, Tégrétol®, Rifampicine®, Dihydan®, Phénytoïne®
Synthèse des facteurs Vit. K dépendants	Baisse de la synthèse	Augmentation de la synthèse
	AINS, IHC, Cordarone®, cholestase	Oestrogènes, Corticoïdes, apport de Vit. K

6°) Quels sont les principaux AVK que vous connaissez ? Quelle est leur demie-vie ?

DCI	Nom	1/2 vie	Temps de retour de INR à la Nl après arrêt du ttt
Acénocoumarol	Sintrom®	8 h	2-3 jours
Phénindione	Pindione®	5-10 h	1-2 jours
Tioclomarol	Apegmone®	24 h	2-4 jours
Fuindione	Préviscan®	30 h	3-4 jours
Warfarine	Coumadine®	35-45 h	4 jours

7°) Quelles sont les principales localisations des hémorragies sous AVK ?

- Ecchymoses, épistaxis : constituent des signes d'alarmes +++
- Hématomes des parties molles avec risques de compression nerveuse. Exemple : gaine du psoas avec compression du nerf crural.
- Hémorragies digestives : qui doivent faire rechercher une étiologie sous-jacente (UGD, cancer, oesophagite)
- Hémorragies du système nerveux central : sous-dural, intracérébrale, épidural.
- Hématurie
- Nécrose hémorragique des surrénales avec insuffisance surrénale aiguë.

8°) Quels sont les médicaments utilisables pour corriger l'INR ?

- Administration de vitamine K : per-os ou en intra-veineux. Elle est efficace en 6 à 8 heures.
- Perfusion des facteurs II, VII, IX, X (PPSB® ou Kaskadil®) : 20 à 30 U de facteur IX/Kg) pour rétablir une hémostase normale. Attention au risque de thrombose → pas plus de 40 U/Kg et relais par une héparinothérapie dès que l'INR est revenu à la normale.
- Transfusion de plasma frais congelé : en cas d'hémorragies graves avec transfusions massives.

9°) Quelle est votre conduite thérapeutique devant un surdosage en AVK en fonction de l'INR et de la clinique ?

Dans tous les cas :

- Traitement de l'hémorragie +++
- Nouveau cycle de surveillance de l'INR
- Rechercher une cause déclenchante au surdosage.

INR<5, pas de saignement	• Sauter la prochaine prise, diminuer les doses • Nouveau cycle de contrôle de l'INR
INR 5-9, Pas de saignement	• Ne pas prendre les deux prochaines prises • Réduire les doses par la suite. • Nouveau cycle d'INR quotidiens
INR 5-9 Saignement minime	• Ne pas prendre la prochaine dose d'AVK • nouveau cycle d'INR quotidiens
INR 5-9 Chirurgie semi-urgente (Dans plus de 12 heures)	• Arrêt des AVK, 1 à 2 mg de Vit. K IVL • Faire un INR 6 heures après. • En fonction de l'INR, on renouvelle la vitamine K.
INR > 9, Pas de saignement saignement mineur	• Hospitalisation, arrêt de INR • Vit. K : 3 à 5 mg per os • INR deux fois par jour, • Renouveler le traitement par Vit K en fonction de l'INR • Reprendre les AVK une fois l'INR revenu à la normale en diminuant les doses,
Saignement majeur Chirurgie Urgente (dans les 12 heures)	• Hospitalisation • Arrêt des AVK, Vit. K 10 mg IVL • PPSB (en IV) selon l'urgence. • Selon l'INR Vit K à 12 heures • Reprise selon la clinique aux mêmes doses ou plus faible si hémorragies

10°) Quelles sont les autres complications des AVK ?

- ***Grossesse :*** Les AVK sont contre-indiqués pendant la grossesse et pendant l'allaitement. Les malformations induites sont : (hypoplasie nasale, ponctuations des épiphyses, cécité, anomalies du système nerveux central, hémorragies cérébrales au cours du 3ème trimestre). Il faut donc une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.
- ***Nécroses cutanées :*** rares mais graves. Elles surviennent surtout chez les patients ayant un déficit en constitutionnel en protéine C dans les 5 premiers jours alors que l'anticoagulation n'est pas encore efficace. Elles sont situées sur la partie haute du tronc et sur les extrémités. La chute rapide des taux de protéine C et de facteur VII alors que les autres facteurs II, IX et X sont encore normaux explique la survenue de cette complication.

11°) Quels sont les moyens à votre disposition pour prévenir la survenue des hémorragies sous AVK ?

- Evaluation soigneuse du rapport du bénéfice au risque individuel lors de la prescription.
- Respect des indications et des contre-indications
- Recherche des interactions médicamenteuses
- Pas de dose de charge.
- Surveillance rapprochée par l'INR au début.
- Contrôle mensuel de l'INR.
- Education du patient : attention à l'auto-médication, intérêts des contrôles réguliers, tenue du carnet de surveillance, apprentissage des signes évoquant un surdosage, ...
- Renforcement des contrôles chez les sujets à risques (insuffisant rénal, personne âgée, ...)

12°) Quel est le mode d'action des héparines ?

Elles se fixent sur l'antithrombine et ils inhibent plusieurs enzymes de la coagulation comme le IIa (thrombine) et le Xa.

Les héparines non-fractionnées ont une demie-vie courte (60-90 min) et sont éliminées par les systèmes réticulo-endothélial et endothélial avec un rôle secondaire du rein. L'action des HNF est immédiate par voie intra-veineuse

Les HBPM inhibent surtout le Xa et sont éliminées par le rein. Elles ont une demie-vie plus longue que les HNF.

Les deux héparines peuvent être prescrites pendant la grossesse et durant l'allaitement.

13°) Quels sont les facteurs favorisants des hémorragies sous héparines ?

- âge avancé
- insuffisance rénale chronique
- administration intra-veineuse discontinue d'HNF.
- Déficit en facteur de la coagulation
- Prise d'aspirine, de ticlopidine, clopidogrel

14°) Devant un surdosage en héparine quelle est votre attitude thérapeutique ?

Dans tous les cas :

- Traitement de l'hémorragie
- Recherche et traitement d'un facteur déclenchant.
- Surveillance par TCA ou activité anti-Xa

Clinique	Prise en charge
HNF : TCA >= 5	arrêt une heure, diminuer la dose de 100 UI/h, contrôle TCA à H4, relais AVK si possible.
HNF : TCA >=5, Hémorragie massive	arrêt de l'héparine, antagoniste : sulfate de protamine (1mg neutralise 100 U d'HNF). contrôle TCA à H4,
HBPM : Anti-Xa > 1	diminuer les doses de 10 à 20 UI/Kg/j, contrôle anti-Xa à H4.
HBPM : anti-Xa > 1 et Hémorragies massives	arrêt de l'HBPM, le sulfate de protamine neutralise moins bien les HBPM (il neutralise surtout l'activité du facteur IIa : 1 mg pour 100 U d'anti-Xa) contrôle anti-Xa à H4.

15°) Quels sont les moyens mis à votre disposition pour prévenir le risque d'hémorragies sous héparines ?

- évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque
- respect des indications et des contre-indications
- renforcement des contrôles chez les sujets à risque
- éviter les gestes médicaux invasifs à proximité des sites d'injection d'héparine
- administration selon une technique rigoureuse des injections sous-cutanées.

16°) Quels sont les différents types de thrombopénies à l'héparine que vous connaissez ?

Bénigne par agrégation plaquettaire (J2-J5)	Progressive, asymptomatique, Plaquettes > 100000.
Thrombopénie immuno-allergique (J7-J20)	Brutale, grave, Embolies multiples+++, Hémorragies, Plaquettes < 50000.

17°) Comment confirmer le diagnostic de thrombopénie immuno-allergique ?

Mise en évidence des anticorps IgG anti-PF4 :

- en ELISA
- tests agrégation plaquettaire
- mesure de la libération de sérotonine radiomarquée

18°) Devant une thrombopénie à l'héparine quelle est votre attitude thérapeutique ?

- Urgence thérapeutique
- Arrêt de l'héparine,
- Affirmer la thrombopénie (IgG anti-PF4, sang+héparine),
- Anticoagulation par Orgaran® ou Hirudine®,
- Relais précoce par AVK dès que la numération plaquettaire est supérieure à 100000
- Traitement symptomatique des hémorragies.
- Surveillance de l'activité anti-Xa, plaquettes, INR.

19°) Quels sont les autres anticoagulants que vous connaissez ?

- Arixtra® (Fondaparinux) : inhibiteur sélectif du facteur X activé.
- Refludan® et Revasc® : deux inhibiteurs directs de la thrombine
- Orgaran® (danaparoïde sodique) : surtout utile pour les thrombopénies induites par l'héparine.

N° 202 : ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG

- *Décrire la prise en charge immédiate d'une personne victime d'une exposition accidentelle au sang.*

1°) Quelle est la définition d'un accident d'exposition au sang ?

2°) Quels sont les risques viraux après un accident percutané ?

3°) Quelle est la conduite à tenir immédiatement en cas d'accident d'exposition au sang ?

4°) Quels sont les facteurs augmentant le risque de transmission après un accident d'exposition au sang ?

5°) Quels sont les prélèvements à réaliser en cas d'accident d'exposition au sang ?

6°) Comment décide-t-on de donner la prophylaxie contre le VIH ?

7°) Quelles sont les modalités du traitement prophylactique contre le VIH ?

8°) Comment décide-t-on de donner la prophylaxie contre le VHB ?

9°) Quelles sont les autres mesures à prendre en cas d'accident d'exposition au sang ?

10°) Quelles sont les principales mesures de prévention des accidents d'exposition au sang ?

1°) Quelle est la définition d'un accident d'exposition au sang ?

Contact avec du sang ou un liquide biologique contaminé par du sang, lors d'une piqûre, coupure, projection sur la peau ou les muqueuses.

Par extension : relations sexuelles non protégées, partage de matériel IV pour les drogues.

2°) Quels sont les risques viraux après un accident percutané ?

- VIH : 0,3% en l'absence de prophylaxie.
- VHC : 3%
- VHB : 30 % en l'absence de vaccination

3°) Quelle est la conduite à tenir immédiatement en cas d'accident d'exposition au sang ?

- Ne pas faire saigner
- Nettoyer avec savon et eau, rincer
- Désinfecter : Dakin ++, Alcool 70°, Bétadine jaune pdt 5 minutes
- Si projection muqueuse/yeux : rincer au sérum physiologique pendant 5 minutes
- Notification de l'accident dans le cahier d'infirmerie.

4°) Quels sont les facteurs augmentant le risque de transmission après un accident d'exposition au sang ?

- blessure profonde, pas de port de gants, aiguille creuse, IV, intra-artériel
- rapport anal réceptif, pendant les règles, avec lésions génitales
- partage immédiat de la seringue, dernier à l'utiliser, partage de l'aiguille
- patient source avec charge virale élevée
- pas de prophylaxie antirétrovirale

5°) Quels sont les prélèvements à réaliser en cas d'accident d'exposition au sang ?

Sujet source :

- **En urgence :** Sérologie rapide VIH1 et VIH2 (**avec accord+++**), Ag HBs, Ac anti-HBc, Sérologie VHC,
- Si VIH+ : Charge virale, CD4, traitements antérieurs

Sujet contact :

- Sérologie rapide VIH1 et VIH2, Ac anti-HBs, Sérologie VHC, ASAT, ALAT

La sérologie VIH donne le résultat en moins de 1 heure.

6°) Comment décide-t-on de donner la prophylaxie contre le VIH ?

Si patient VIH + :

Risque	Patient SIDA/ CV élevée	CV basse
Important	Traitement +++	Traitement +++
Moyen	Traitement +++	Traitement possible
Faible	Traitement possible	Traitement non recommandé

Si patient VIH - → juste surveillance sérologique

Si patient inconnu, refus de la sérologie, → traitement selon le type d'exposition, clinique du patient, arguments épidémiologiques…

7°) Quelles sont les modalités du traitement prophylactique contre le VIH ?

- Doit être débutée dans les 4 heures qui suivent l'AES pour un mois.
- Trithérapie avec 2 INRT + (1 IP ou 1 INNRT ou 1 INRT)
- Réévaluation à 48 h par médecin référent. +++
- Suivi clinique (Syndrome primo-infection) et biologique pendant un mois (NFS, BHC)

8°) Comment décide-t-on de donner la prophylaxie contre le VHB ?

Statut du contact	CAT
Non vacciné et sujet source VHB +	Ig anti-VHB 500 UI + Vaccination
Non vacciné et sujet source VHB -	Vaccination
Vacciné mais Ac-HBs < 10 UI/ml	Rappel vaccinal
Vacciné et Ac > 10 UI/ml	Rien

9°) Quelles sont les autres mesures à prendre en cas d'accident d'exposition au sang ?

- Exonération du ticket modérateur : 1/3 payant
- Déclaration de l'accident du travail dans les 24 heures
- Déclaration à la médecine du travail dans les 48 heures.
- Suivi sérologique (VIH, VHB, VHC, ASAT, ALAT) régulier M1, M3, M6 à la médecine du travail.
- Rapports sexuels protégés pendant un mois

10°) Quelles sont les principales mesures de prévention des accidents d'exposition au sang ?

A toujours respecter pour tous les gestes médicaux (même si patient VIH - !!!)

- 2 paires de gants, lunettes, ne pas recapuchonner les aiguilles,
- Utilisation de conteneurs, pas d'aiguilles droites, …
- Vaccination contre VHB +++
- Surveillance par CLIN, Médecine du travail…

TRAITEMENTS EN ONCO-HEMATOLOGIE

Ce chapitre doit vous permettre de répondre à toute question de traitement dans un dossier d'hématologie maligne.

1°) Quelles sont les informations indispensables à donner au patient ?

2°) Quel est le geste à réaliser avant la mise en place de la chimiothérapie ?

3°) Les traitements anti-cancéreux nécessitent souvent des voies d'abord centrales. Comparer les chambres implantables de perfusion veineuse et les cathéters centraux siliconés à émergence.

4°) Quel est votre traitement étiologique ?

5°) Quel est votre traitement préventif ?

6°) Quels sont les arguments biologiques en faveur d'un syndrome de lyse tumoral ?

7°) Quel est votre traitement préventif du syndrome de lyse ?

8°) Quel est votre traitement symptomatique ?

9°) Quelles sont vos règles hygiéno-diététiques ?

10°) Quel est votre programme vaccinal ?

11°) Quels sont les effets secondaires de la Vincristine ?

12°) Quelles sont vos mesures sociales ?

1°) Quelles sont les informations indispensables à donner au patient ?

L'informer
- du risque hémorragique et du possible recours aux transfusions
- du risque infectieux et de la conduite à tenir en cas de fièvre
- du risque d'alopécie, de stérilité …

2°) Quel est le geste à réaliser avant la mise en place de la chimiothérapie ?

Mise en place d'une voie veineuse centrale.

3°) Les traitements anti-cancéreux nécessitent souvent des voies d'abord centrales. Comparer les chambres implantables de perfusion veineuse et les cathéters centraux siliconés à émergence.

	CPV= « PAC »	**KTC**
Avantages	Risque infectieux limité Vie normale en dehors des perfusions, très bien pour les chimiothérapies ambulatoires ou qui nécessitent des hospitalisations espacées Entretien simple	Débit important Pose facile en urgence Facile à retirer Adapté pour les chimiothérapies lourdes et les greffes, la réanimation
Inconvénients	Faible débit de perfusion Inadapté pour les hydratations massives, les chimiothérapies lourdes, les greffes, nécessitée d'un bloc pour les poser et les enlever	Manipulation soigneuse, entretien nécessaire (héparinisation, pansement), douche possible avec une protection, risque infectieux

4°) Quel est votre traitement étiologique ?

CHIMIOTHERAPIE
- polychimiothérapie
- d'induction (rapide pour éviter certaines complications comme la leucostase) ou de consolidation / d'entretien / de réinduction
- par voie générale selon protocole en vigueur
- posologie adaptée à la surface corporelle

SOUS COUVERT BONNE HYDRATATION IV (1500 ml/24) +/- induction hyperdiurèse

Attention :
- si leucémie aiguë, lymphome LLC/LMC → PREVENTION syndrome de lyse
- si utilisation de cysplatine → hyperdiurèse sodée + natriurétique
- si utilisation d'Endoxan® ou Méthotrexate® → hyperdiurèse alcaline
- Facteur de croissance hématopoïétique pour sortir d'aplasie
- (en fonction Hémopathie) +/- Allogreffe ou Autogreffe de cellule souche périphérique traité après aplasie chimio-induite.

5°) Quel est votre traitement préventif ?

- Eradication des foyers infectieux ORL, stomatologique.
- Prescription de foldines.
- Antiémétiques.
  - soit faible Primpéran®
  - soit fort : inhibiteur récepteur 5HT3 : Kytril® ou Zophren®
- Lutte contre l'alopécie par un casque réfrigérant
- si forte masse tumorale : prévention du syndrome de lyse
- si hyperuricémie isolée : hypouricémiant (Allopurinol®)
- si utilisation d'Endoxan® ou Holoxan® : protecteur de la muqueuse vesicale (Mesna®)
- si utilisation d'aracytine : collyres anti-inflammatoires (Chibrocadron®) + larmes artificielles
- si Radiothérapie ou chimio hypofertilisante (Alkylants) : Cryoconservation du sperme au CECOS (pour la Radiothérapie on fait parfois une transposition d'ovaire)

6°) Quels sont les arguments biologiques en faveur d'un syndrome de lyse tumoral ?

- hyperuricémie
- hyperphosphorémie, hypocalcémie
- hyperkaliémie
- Insuffisance rénale organique : élévation urée, créatinine
- acidose lactique

7°) Quel est votre traitement préventif du syndrome de lyse ?

Hyperhydratation alcaline + Uricozyme® en IV + bicarbonate 14‰
+/- Lasilix en fonction diurèse
ex : B26 2 l/j avec 1 amp Mg cl + bicarbonate 14‰ 1 l/j
Si diurèse < 750 cc Lasilix 20 mg IVD.

8°) Quel est votre traitement symptomatique ?

- *Anémie*
  - Mal tolérée ou si risque cardiovasculaire → transfusion culot globulaire isogroupe, isorhésus
  - Au long cours (transfusion répétées) → transfusion culot globulaire phénotypé
  - Chez un immunodéprimé ou aplasie médullaire → transfusion culot globulaire phénotypé, deleucocyte, irradié

- *Thrombopénie* :
  - mal tolérée chez un immunodéprimé ou chez une aplasie médullaire → transfusion de concentrés plaquettaires déleucocytes, irradiés

9°) Quelles sont vos règles hygiéno-diététiques ?

1) Chez un neutropénique :

- Hospitalisation en chambre à flux après douche antiseptique
- décontamination digestive
- nourriture stérile
- bain de bouche à la Fungizone® (Ampho B)

2) Chez un thrombopénique :

- blocage règle par progestatif (orgamétril)
- interdiction médicament inhibant l'hémostase
- pas de rasage à la main, pas d'intramusculaires , pas de température rectale, de glycémie capillaire

10°) Quel est votre programme vaccinal ?

1) Si déficit immunitaire :

- vaccination antipneumocoque, antigrippale
- interdire vaccin vivant (notamment dans les syndromes lymphoprolifératifs avec atteinte de l'immunité cellulaire)

2) Si splénectomise :

- vaccination antipneumocoque et antihaémophilus+/- antityphoïde
- pénicillinothérapie quotidienne prophylactique

3) Si risque transfusion :

- vaccinations hépatites A et B.

11°) Quels sont les effets secondaires de la Vincristine ?

- Digestifs : constipation (iléus paralytique), nausée, vomissement
- Neurotoxicité progressive : polynévrite
- Hypotension orthostatique
- Alopécie
- Fièvre, frisson, céphalée, NORB
- SIADH
- Nécrose cutanée si extravasation
- Hématologie : pancytopénie
- troubles de la gamétogénèse réversible

12°) Quelles sont vos mesures sociales ?

- Prise en charge psychologique
- Prise en charge à 100%

IMMUNOLOGIE

-NOTIONS SUR L'IMMUNITE HUMORALE ET LE COMPLEMENT

-NOTIONS SUR LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE I ET II

- NOTIONS SUR L'IMMUNITE CELLULAIRE

N° 112 : REACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES.

-Réaction inflammatoire

-Syndrome inflammatoire, élévation de la VS

N° 113 : ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITES CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

N° 126 : IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE.

N° 127 : TRANSPLANTATION D'ORGANES

N° 327 : PHENOMENE DE RAYNAUD

NOTIONS SUR L'IMMUNITE HUMORALE ET LE COMPLEMENT

1°) Quels sont les 2 principaux composants plasmatiques de l'immunité humorale ?

2°) Comment le lymphocyte B reconnaît-il spécifiquement un Antigène ?

3°) A quel type de lymphocyte T les lymphocytes B présentent l'Antigène ? Avec quel type de CMH ?

4°) Que deviennent les lymphocytes B activés ?

5°) Quelles sont les grandes différences de la réponse immunitaire secondaire par rapport à la réponse primaire ?

6°) Qu'obtient-on lors de la digestion d'immunoglobuline par la papaïne et par la pepsine ?

7°) Quels sont les différents types de chaînes qui composent les Ig ?

8°) Quels sont les 2 types d'Immunoglobulines pouvant être polymériques ?

9°) Classez les différentes Ig par ordre décroissant d'abondance dans le sérum ?

10°) Quelle est la classe d'Ig la plus abondante chez le nouveau-né ?

11°) Quelle est la classe d'Ig qui a la durée de vie la plus longue ?

12°) Quelle est la définition d'un isotype ?

13°) Quelle est la définition d'un allotype ?

14°) Quelle est la définition d'un idiotype ?

15°) Quelles sont les principales fonctions des domaines constants des immunoglobulines ?

16°) Quelle est la principale fonction des domaines variables des immunoglobulines ?

17°) Quels sont les principaux mécanismes génétiques qui assurent la diversité des immunoglobulines ?

18°) A quoi correspond le phénomène de commutation isotypique ?

19°) Où sont synthétisées les protéines du complément ?

20°) Quelles sont les grandes étapes de la voie classique d'activation du complément ?

21°) Quelles sont les grandes étapes de la voie alterne d'activation du complément ?

22°) Quelles sont les grandes étapes de la formation du complexe d'attaque membranaire ?

23°) Quels sont les principaux rôles physiologiques du complément ?

24°) Quel est le rôle des cellules NK ? Quel est leur mode d'action ?

25°) Quelle est la cause de l'œdème angioneurotique héréditaire ?

26°) Quelles pathologies peut-on rencontrer lors des déficits génétiques en facteur du complément ?

27°) Qu'évoquez-vous lors d'une diminution du taux des composants C_1, C_2, C_4, C_3 sans abaissement du facteur B ?

28°) Qu'évoquez-vous lors d'une diminution du taux des composants C_3 et du facteur B sans abaissement de C_1 ni de C_4 ?

29°) Quels examens complémentaires explorent le complément en pratique clinique ?

1°) Quels sont les 2 principaux composants plasmatiques de l'immunité humorale ?

- Les immunoglobulines
- Le complément

2°) Comment le lymphocyte B reconnaît-il spécifiquement un Antigène ?

Par une IgM de surface située sur la membrane du lymphocyte B.

3°) A quel type de lymphocyte T les lymphocytes B présentent l'Antigène ? Avec quel type de CMH ?

- Lymphocyte T CD4
- CMH de classe II

4°) Que deviennent les lymphocytes B activés ?

- Lymphocytes B mémoires (à l'origine de la réponse secondaire)
- Plasmocytes (sécrétion d'Immunoglobulines)

5°) Quelles sont les grandes différences de la réponse immunitaire secondaire par rapport à la réponse primaire ?

- Plus rapide
- Plus sensible (se produit avec des doses d'antigènes plus faibles)
- Plus intense (taux d'anticorps plus élevés)
- Surtout de type IgG (pratiquement pas d'IgM)
- Haute affinité.

6°) Qu'obtient-on lors de la digestion d'immunoglobuline par la papaïne et par la pepsine ?

Par la papaïne :

- 2 fragments Fab
- 1 fragment Fc

Par la pepsine :

- 1 fragment F (ab')2
- des fragments Fc'

7°) Quels sont les différents types de chaînes qui composent les Ig ?

Chaque Ig comprend :

- 2 chaînes lourdes
- et 2 chaînes légères

Chaînes légères : κ ou λ (1 seul type par Ig)

Chaînes lourdes :

- 5 classes possibles (α, μ, γ, δ, ε)
- 2 sous-classes α (α1, α2)
- 4 sous-classes γ (γ1, γ2, γ3 γ4)

8°) Quels sont les 2 types d'Immunoglobulines pouvant être polymériques ?

- IgM (pentamère)
- IgA (dimère)

9°) Classez les différentes Ig par ordre décroissant d'abondance dans le sérum ?

1. IgG
2. IgA
3. IgM
4. IgD
5. IgE

10°) Quelle est la classe d'Ig la plus abondante chez le nouveau-né ?

IgG

11°) Quelle est la classe d'Ig qui a la durée de vie la plus longue ?

IgG (23 jours)

12°) Quelle est la définition d'un isotype ?

Epitopes portés par les domaines constants :
Définissent les classes et les sous-classes d'Ig (sur les chaînes lourdes)
Définissent le type de chaîne légère (κ ou λ)
Se retrouvent chez tous les individus d'une espèce donnée.

13°) Quelle est la définition d'un allotype ?

Porté par les domaines constants des chaînes lourdes et légères.
Traduit un polymorphisme génétique dans la population.

14°) Quelle est la définition d'un idiotype ?

Porté par les domaines variables des chaînes lourdes et légères.
Particulier d'un anticorps dirigé contre un antigène donné.

15°) Quelles sont les principales fonctions des domaines constants des immunoglobulines ?

- Activation du complément par fixation de C1q (voie classique), sur le fragment Fc des IgG et IgM.
- Passage transplacentaire des IgG
- Fixation du fragment Fc sur des récepteurs cellulaires.

16°) Quelle est la principale fonction des domaines variables des immunoglobulines ?

Reconnaissance de l'épitope de l'antigène de façon spécifique par le paratope de l'Ig.

17°) Quels sont les principaux mécanismes génétiques qui assurent la diversité des immunoglobulines ?

- Multiplicité des gènes VH et VL
- Combinaison des gènes
- VDJC des chaînes H
- VJC des chaînes L
- Diversités jonctionnelles
- Formation du paratope par l'association au hasard des chaînes lourdes et légères.
- Mutation somatique des gènes VH et VL dans les centres germinatifs.

18°) A quoi correspond le phénomène de commutation isotypique ?

- Changement d'isotype avec conservation de l'idiotype lors de la synthèse des Ig.
- C'est le switch

19°) Où sont synthétisées les protéines du complément ?

- Surtout dans le foie
- Mais aussi dans les cellules épithéliales intestinales (C1) les monocytes et les macrophages.

20°) Quelles sont les grandes étapes de la voie classique d'activation du complément ?

- Activation par les complexes immuns (avec des IgG ou des IgM) du C1q, du C1r puis du C1s.
- D'où activation de C4 et clivage de C2
- D'où formation du complexe C4b2a qui est la C3 convertase classique capable de cliver C3 en C3a et C3b.
- D'où formation du complexe C4b2a3b qui est la C5 convertase classique.

21°) Quelles sont les grandes étapes de la voie alterne d'activation du complément ?

Activation en l'absence d'anticorps

Activation par :

- des lipopolysaccharides de membrane (endotoxines bactériennes)
- des micro-organismes (pneumocoque ; bactéries gram négatif ...)
- des cellules infectées par des virus.

Fixation du C_3 b sur une surface activatrice

Liaison au facteur B qui donne le C_3bB

Action du facteur D qui donne le C_3bBb

Le C_3bBb est la C_3 convertase alterne qui clive le C_3 en C_3a et C_3b

(D'où boucle amplificatrice).

Le C_3bBbC_3b est la C_5 convertase alterne.

22°) Quelles sont les grandes étapes de la formation du complexe d'attaque membranaire ?

La C_5 convertase classique (C4b2a3b) ou alterne (C_3bBbC_3b) clive C_5 en C_5a et C_5b.

Successivement se déposent C_6, C_7, C_8 et plusieurs molécules de C_9

Ce complexe C_5b-9 crée un trou dans la membrane cellulaire responsable de lyse osmotique.

23°) Quels sont les principaux rôles physiologiques du complément ?

Défense anti infectieuse (bactérienne et virale)

- lyse cellulaire avec le complexe d'attaque membranaire.
- opsonisation par le C_3b améliorant la phagocytose
- neutralisation virale

Action pro-inflammatoire

- libération des anaphylatoxines C_5a et C_3a qui entraînent des signaux :
  - chimiotactiques : migration des cellules inflammatoires (polynucléaires, monocytes, mastocytes ...)

- d'activation :
    - libération et synthèse de médiateurs :
        - préformés (histamines)
        - néoformés (prostaglandines, leucotriènes)
- Action sur les complexes immuns ce qui facilite :
    - leur solubilité
    - leur clairance.

24°) Quel est le rôle des cellules NK ? Quel est leur mode d'action ?

Rôle dans l'immunité :

- Antivirale
- Antitumorale
- Cytotoxicité par contact direct avec la cellule cible qui n'est lysée que si elle n'exprime peu ou pas de molécules de CMH de classe I.

25°) Quelle est la cause de l'œdème angioneurotique héréditaire ?

Déficit hétérozygote en C_1 INH
(transmission autosomique dominante)

26°) Quelles pathologies peut-on rencontrer lors des déficits génétiques en facteur du complément ?

- Lupus (déficit en C_2 et C_4)
- Autres maladies auto-immunes systémiques (déficit en C_4) :
- Syndrome de Goujerot-Sjögren ; diabète insulinodépendant ; hépatite.
- Infections bactériennes récidivantes (déficit en C_3, B, D)
- Infection par Neisseria : Gonocoque et Méningocoque
- (déficit en C_5, C_6, C_7, C_8 : facteurs du CAM)

27°) Qu'évoquez-vous lors d'une diminution du taux des composants C_1, C_2, C_4, C_3 sans abaissement du facteur B ?

Diminution des composants de la voie classique :

Par excès de consommation :

- maladie de système (lupus ; cryoglobulinémie ...)
- infections avec complexes immuns

Par déficit génétique :

- plus rare (à évoquer si hypocomplémentémie persistante)

28°) Qu'évoquez-vous lors d'une diminution du taux des composants C_3 et du facteur B sans abaissement de C_1 ni de C_4 ?

Diminution des composants de la voie alterne :

par excès de consommation :

- glomérulonéphrite membranoproliférative
- septicémie à bactérie gram négatif.

Par déficit génétique :

- plus rare (à évoquer si hypocomplémentémie persistante)

29°) Quels examens complémentaires explorent le complément en pratique clinique ?

- CH 50 (test fonctionnel) : activité hémolytique de la voie classique
- Dosage pondéral de C_1q, C_3, C_4, B.

NOTIONS SUR LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE I ET II

1°) Quels sont les gènes du CMH de classe I et de classe II ? Sur quel chromosome se trouvent-ils ?

2°) Sur quelles cellules sont exprimées les CMH de classe I et de classe II ?

3°) Quelles sont les différentes chaînes qui composent les molécules de CMH de classe I et II ?

4°) Quelles sont les principales fonctions du CMH de classe I ?

5°) Quelles sont les principales fonctions du CMH de classe II ?

6°) Quelles sont les principales caractéristiques des gènes de classe I et II ?

7°) Quelles sont les probabilités d'avoir chez 2 enfants de mêmes parents : des HLA semi-identiques, des HLA différents, des HLA identiques ?

1°) Quels sont les gènes du CMH de classe I et de classe II ? Sur quel chromosome se trouvent-ils ?

- CMH I : gènes HLA A, B et C
- CMH II : gènes HLA DR, DP et DQ

Sur le chromosome 6

2°) Sur quelles cellules sont exprimées les CMH de classe I et de classe II ?

- CMH I : toutes les cellules nucléées de l'organisme
- CMH II : essentiellement les cellules présentatrices de l'antigène : lymphocyte B, macrophage, monocyte, cellule dendritique ...

3°) Quelles sont les différentes chaînes qui composent les molécules de CMH de classe I et II ?

CMH I :

- 1 chaîne lourde polymorphique α (3 domaines : α_1, α_2, α_3)
- 1 chaîne légère non polymorphique β_2-microglobuline

CMH II :

- 1 chaîne polymorphique α (α_1, α_2)
- 1 chaîne polymorphique β (β_1, β_2)

4°) Quelles sont les principales fonctions du CMH de classe I ?

Présentation des protéines endogènes (provenant du cytoplasme)

Les molécules de classe I interviennent en relation avec les lymphocytes T CD8 dans la phase effectrice de la réponse immunitaire lors de :

- la réponse allogénique : les cellules T CD8 reconnaissent et lysent des cellules portant des antigènes allogéniques de classe I.
- la réponse antivirale :reconnaissance et lyse par la cellule T CD8 d'une cellule portant à sa surface un antigène viral associé à un antigène de classe I autologue (restriction allogénique).

5°) Quelles sont les principales fonctions du CMH de classe II ?

Présentation des protéines exogènes (pénétrant par la voie des endosomes) aux lymphocytes T CD4.

La reconnaissance par la cellule T CD4 est spécifique de l'antigène et de la molécule de classe II (restriction allogénique)

6°) Quelles sont les principales caractéristiques des gènes de classe I et II ?

- Polymorphisme génétique (chaque gène est multiallélique)
- Expression codominante des 2 haplotypes
- Liaison étroite (transmission en bloc d'un haplotype des parents aux enfants)

7°) Quelles sont les probabilités d'avoir chez 2 enfants de mêmes parents : des HLA semi-identiques, des HLA différents, des HLA identiques ?

- HLA identiques : 1 chance sur 4
- HLA semi-identiques : 1 chance sur 2
- HLA différents : 1 chance sur 4

NOTIONS SUR L'IMMUNITE CELLULAIRE

1°) A quel type de lymphocyte dépend la réponse immunitaire cellulaire ?

2°) De quel type d'immunité s'agit-il ?

3°) Quels sont les 2 types de réponse de l'immunité cellulaire ?

4°) Quelle est la structure des récepteurs d'antigène des lymphocytes T ?

5°) Vers où migrent les lymphocytes T ?

6°) Quels types d'antigènes reconnaissent les lymphocytes CD4 ?

7°) Quels sont les 2 types de lymphocytes CD4 et leur différence essentielle ?

8°) Comment agissent les lymphocytes CD8 ?

9°) Quels types d'antigène reconnaissent les lymphocytes CD8 ?

10°) Par qui est produit l'IL1 ?

11°) Quelle est la fonction de l'IL1 ?

12°) Par qui est produit l'IL2 ?

13°) Quelle est la fonction de l'IL2 ?

1°) A quel type de lymphocyte dépend la réponse immunitaire cellulaire ?

Lymphocytes T.

2°) De quel type d'immunité s'agit-il ?

Il s'agit d'une immunité spécifique dirigée contre un antigène particulier, dépendante de la reconnaissance de l'antigène présenté par le CMH.

3°) Quels sont les 2 types de réponse de l'immunité cellulaire ?

Il existe
- une réponse CD8 cytotoxique
- une réponse CD4 qui peut être :
  - TH1 (activation de la réponse lymphocytaire T)
  - ou TH2 (activation de la réponse lymphocytaire B.

4°) Quelle est la structure des récepteurs d'antigène des lymphocytes T ?

Les lymphocytes T possèdent soit un récepteur de type $\alpha\beta$ soit $\gamma\delta$.

Les TCR α, β, γ et δ sont associés au complexe moléculaire CD3.

Ainsi que le CD4 dans le cadre de la reconnaissance du CMH de classe 2 et le CD8 dans le cadre de la reconnaissance du CMH de classe 1.

5°) Vers où migrent les lymphocytes T ?

Les lymphocytes naissent de cellules souches lymphoïdes présentes dans la moelle puis migrent vers le thymus.

6°) Quels types d'antigènes reconnaissent les lymphocytes CD4 ?

Les lymphocytes CD4 reconnaissent les peptides d'origine exogène présentés par le CMH de classe 2.

7°) Quels sont les 2 types de lymphocytes CD4 et leur différence essentielle ?

Lymphocytes de type TH1 :

- Ces lymphocytes contrôlent la réaction d'hypersensibilité retardée (helper cellulaire)

Lymphocytes de type TH2 :

- Ces lymphocytes activent les lymphocytes B et la production d'anticorps (helper humorale).

8°) Comment agissent les lymphocytes CD8 ?

Ils entraînent l'apoptose des cellules qui présentent l'antigène qu'ils reconnaissent grâce au CMH de classe 1.

9°) Quels types d'antigène reconnaissent les lymphocytes CD8 ?

Les protéines intracellulaires, par exemple les virus.

10°) Par qui est produit l'IL1 ?

Essentiellement les macrophages.

11°) Quelle est la fonction de l'IL1 ?

- Active les lymphocytes T
- Induit l'expression des récepteurs d'IL2 au niveau des lymphocytes T
- Induit secondairement la production d'IL2 en stimulant des lymphocytes T auxiliaires.

12°) Par qui est produit l'IL2 ?

Les cellules TH1.

13°) Quelle est la fonction de l'IL2 ?

Stimule :

- la prolifération des lymphocytes B, et la sécrétion des Ig
- l'expansion clonale des lymphocytes T
- l'activité des natural killers.

N° 112 : REACTION INFLAMMATOIRE : ASPECTS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES.

Conduite à tenir

-Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.

- Argumentez les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une vitesse de sédimentation élevée inexpliqués

REACTION INFLAMMATOIRE

1°) Quels sont les signes de l'inflammation aiguë ?

2°) Quelles sont les différentes étapes de l'inflammation aiguë ?

3°) Que se passe-t-il lors de la phase vasculaire ?

4°) Que se passe-t-il lors de la phase cellulaire ?

5°) Qu'est-ce qui attire les polynucléaires neutrophiles ?

6°) Quels sont les mécanismes qui permettent aux polynucléaires neutrophiles de pénétrer à l'intérieur de la région inflammatoire ?

7°) De quelles cellules proviennent les macrophages ?

8°) Quels sont les médiateurs de l'inflammation aiguë ?

9°) Que se passe-t-il lors de la phase de réparation et de cicatrisation ?

10°) Quelles sont les cellules qui vont arriver sur la zone lésée lors de l'inflammation chronique ?

11°) Quel est le rôle des macrophages dans l'inflammation chronique ?

12°) Qu'est-ce qu'un granulome ? Une inflammation granulomateuse ?

13°) Quels sont les différents aspects de l'inflammation granulomateuse ?

1°) Quels sont les signes de l'inflammation aiguë ?

- Rougeur
- Chaleur
- Douleur
- Tuméfaction

2°) Quelles sont les différentes étapes de l'inflammation aiguë ?

- Phase vasculaire
- Phase cellulaire
- Phase de détersion
- Phase de réparation et de cicatrisation

3°) Que se passe-t-il lors de la phase vasculaire ?

Modification des petits vaisseaux (capillaires et veinules) de voisinage

- dilatation avec augmentation du flux sanguin
- augmentation de la perméabilité vasculaire

Ces modifications vasculaires sont responsables du passage dans la zone endommagée d'un liquide appelé œdème ou exsudat, constitué d'eau et d'une concentration élevée de protéines plasmatiques

4°) Que se passe-t-il lors de la phase cellulaire ?

La phase cellulaire correspond à la migration de cellules inflammatoires dans la zone lésée.

Les premiers à arriver sont les polynucléaires neutrophiles puis plus tardivement les cellules macrophagiques

5°) Qu'est-ce qui attire les polynucléaires neutrophiles ?

Les substances chimiotactiques :

- Exogènes comme les endotoxines des bactéries
- Endogène comme les fractions du complément (C_3a, C_5a)

6°) Quels sont les mécanismes qui permettent aux polynucléaires neutrophiles de pénétrer à l'intérieur de la région inflammatoire ?

- Margination : adhérence des polynucléaires à l'endothélium
- Diapédèse : passage à travers la paroi vasculaire

7°) De quelles cellules proviennent les macrophages ?

- Des monocytes du sang circulant
- Des histiocytes tissulaires

8°) Quels sont les médiateurs de l'inflammation aiguë ?

Le principal médiateur de l'inflammation aiguë est l'HISTAMINE (élaborée par les mastocytes, les polynucléaires basophiles)

Les prostaglandines et les leucotriènes sont synthétisées localement à partir de l'acide arachidonique :

- soit par la voie de la cyclo-oxygénase qui produit le thromboxane A2, la prostacycline, les prostaglandines
- soit par la voie de la lipoxygénase qui produit les leucotriènes

9°) Que se passe-t-il lors de la phase de réparation et de cicatrisation ?

- Réparation par formation d'une cicatrice fibreuse
- Après résorption des tissus morts par les macrophages et de l'exsudat par les ganglions lymphatiques et les veines, la perte de substance est colonisée par des capillaires et des myofibroblastes issus du tissu sain avoisinant.
- Il y a formation d'un tissu de granulation ou bourgeon charnu

10°) Quelles sont les cellules qui vont arriver sur la zone lésée lors de l'inflammation chronique ?

Cellules inflammatoires mononucléées :

- macrophage
- lymphocytes activés
- plasmocytes

11°) Quel est le rôle des macrophages dans l'inflammation chronique ?

Les monocytes sanguins inactifs se transforment, au niveau des tissus en macrophages fonctionnels.

Outre leur fonction de phagocytose, ils sécrètent des médiateurs de l'inflammation aiguë.

Une fois activés, ils peuvent :

- se transformer en cellules épithélioïdes dans lesquelles la propriété macrophagique est bloquée au détriment des propriétés sécrétoires qui sont exacerbées
- ou bien fusionner pour former des cellules GEANTES MULTINUCLEEES

12°) Qu'est-ce qu'un granulome ? Une inflammation granulomateuse ?

Les polynucléaires neutrophiles de la réponse inflammatoire aiguë dans certaines affections sont incapables de neutraliser l'agent causal et ils sont très rapidement remplacés par un afflux et une accumulation de macrophages principalement et plus accessoirement de lymphocytes en périphérie.

Ces macrophages s'organisent en amas ou nodules appelés granulomes. On parle alors d'inflammation granulomateuse.

13°) Quels sont les différents aspects de l'inflammation granulomateuse ?

- Epithélioïde, épithélioïde et gigantocellulaire, plus ou moins centrée par de la nécrose caséeuse (tuberculose) ou fibrinoïde (sarcoïdose)
- Gigantocellulaire (corps étrangers exogènes ou endogènes)
- Lipophagique, histiocytaire
- Histiocytaire centrée par un foyer suppuré

1°) Donnez la définition d'un syndrome inflammatoire biologique persistant.

2°) Citez les principales étiologies d'un syndrome inflammatoire biologique persistant.

3°) Que recherchez-vous en 1ère intention chez le sujet âgé atteint d'un syndrome inflammatoire biologique persistant ? Pourquoi ?

4°) Que recherchez-vous en 1ère intention chez le sujet jeune atteint d'un syndrome inflammatoire biologique persistant ?

5°) Quelles sont les principales causes d'augmentation de la VS ?

6°) Quel examen confirme l'origine inflammatoire d'une augmentation de la VS ?

7°) Quelles sont les causes de baisse de la vitesse de sédimentation ?

8°) Quels sont les éléments principaux de votre interrogatoire devant un syndrome inflammatoire biologique persistant ?

9°) Quelles sont les grandes lignes de votre examen clinique devant un syndrome inflammatoire biologique persistant ?

10°) Quels sont vos examens complémentaires de 1ère intention devant un syndrome inflammatoire biologique persistant inexpliqué ?

11°) Quelle est votre attitude si les examens complémentaires de 1ère intention sont négatifs ?

1°) Donnez la définition d'un syndrome inflammatoire biologique persistant.

Réaction inflammatoire évoluant depuis plus de 3 semaines entraînant :

- une élévation de la VS :
  - > 16 mm chez l'homme
  - > 25 mm chez la femme à la 1ère heure
- une augmentation des protéines de l'inflammation :
  - CRP, fibrinogène
  - haptoglobine, orosomucoïde
- anomalies de l'hémogramme :
  - anémie microcytaire arégénérative
  - hyperplaquettose
  - hyperleucocytose

2°) Citez les principales étiologies d'un syndrome inflammatoire biologique persistant.

- Infections :
  - bactériennes : (ORL, pulmonaire, abdominopelvienne ; endocardite, tuberculose)
  - virales : (CMV chez le sujet sain ; primo infection et infection opportuniste chez le VIH)
  - parasitaires : (leishmaniose viscérale ; amibiase viscérale ; paludisme subaigu)
- Néoplasies :
  - lymphomes
  - cancers profonds
- Vascularites : périartérite noueuse ; maladie de Horton ...
- Maladies de systèmes : lupus ; polyarthrite rhumatoïde ...
- Thromboembolie
- Escarres ; ulcères de jambes.

3°) Que recherchez-vous en 1ère intention chez le sujet âgé atteint d'un syndrome inflammatoire biologique persistant ? Pourquoi ?

Maladie de Horton

En réalisant une biopsie de l'artère temporale au moindre doute clinique :
- signes inflammatoires temporaux (artère dure avec abolition du pouls)
- céphalées, troubles visuels, pseudopolyarthrite rhizomélique ...

Car le retard de la corticothérapie peur entraîner une cécité définitive.

4°) Que recherchez-vous en 1ère intention chez le sujet jeune atteint d'un syndrome inflammatoire biologique persistant ?

Infections et en particulier :
- foyers dentaires et ORL (sinusites chroniques)
- salpingite ; prostatite
- tuberculose ; endocardite
- infection VIH

5°) Quelles sont les principales causes d'augmentation de la VS ?

- Physiologique : grossesse, âge
- syndrome inflammatoire
- gammapathie polyclonale (cirrhose ...)
- gammapathie monoclonale (myélome ...)
- anémie
- obésité
- syndrome néphrotique
- maladie des agglutinines froides
- insuffisance rénale chronique
- traitement par oestrogènes
- traitement par héparine

6°) Quel examen confirme l'origine inflammatoire d'une augmentation de la VS ?

Electrophorèse des protéines sériques :

- augmentation des protéines de l'inflammation qui migrent pour la plupart au niveau des α-2 globulines
- elle élimine une gammapathie monoclonale (myélome) ou polyclonale (cirrhose ; maladie auto-immune ...)

7°) Quelles sont les causes de baisse de la vitesse de sédimentation ?

- polyglobulie
- drépanocytose
- cryoglobulinémie
- hypolipoprotéinémie : cachexie, insuffisance hépato-cellulaire
- traitement par androgènes
- CIVD
- Corticothérapie à fortes doses.

8°) Quels sont les éléments principaux de votre interrogatoire devant un syndrome inflammatoire biologique persistant ?

- Age
- Origine ethnique et voyages récents
- Antécédents médicaux personnels et familiaux
- Profession
- Prise médicamenteuse ; alimentaire
- Tabagisme, alcoolémie, toxicomanie
- Conduites sexuelles à risques
- Contact avec des animaux
- Allergie connue
- Vaccinations.

9°) Quelles sont les grandes lignes de votre examen clinique devant un syndrome inflammatoire biologique persistant ?

Interrogatoire
Examen clinique complet et répété ultérieurement :

- dermatologique : peau, muqueuses, phanères (alopécies) ; artères temporales
- ORL : foyers infectieux ; lésions suspectes (sinus, dents, otites ...) ; thyroïde
- ophtalmologique avec fond d'œil
- abdominal : adénopathie ; hépatosplénomégalie ; contact lombaire
- ostéoarticulaire : synovite ; raideur et douleur articulaire
- neuromusculaire : myalgie ; ROT ; déficit sensitivomoteur
- uro-gynécologique : touchers pelviens ; seins et organes génitaux externes
- pulmonaire : atteinte pleurale et parenchymateuse
- cardiovasculaire : auscultation et palpation cardio-pulmonaire et artérielle, état veineux.

10°) Quels sont vos examens complémentaires de 1ère intention devant un syndrome inflammatoire biologique persistant inexpliqué ?

Biologie :

- NFS, plaquette ; VS ; CRP ; fibrinogène ; EPP
- ionogramme sanguin ; urée et créatinine sanguine ; calcémie
- Bilan hépatique complet (transaminases ; γGT ; PA) CPK, LDH
- hémocultures (3 au minimum)
- Bilan de coagulation (TP ; TCA)
- Bilan immunologique (FAN ; ANCA ; Latex Waller-Rose ; complément ...)
- Bandelette urinaire, ECBU ; Protéinurie
- sérologies en fonction du terrain (brucellose ; typhoïde ; VIH ...)
- IDR à la tuberculine

Radiologie :

- Radio de thorax
- Echographie abdominopelvienne
- Radio des sinus et panoramique dentaire

ECG

11°) Quelle est votre attitude si les examens complémentaires de 1ère intention sont négatifs ?

Surveillance ambulatoire si l'état du patient est satisfaisant, car 2/3 des syndromes inflammatoires biologiques persistants disparaissent spontanément.

Si l'état du patient fait suspecter une pathologie évolutive on poursuit les explorations avec notamment un scanner abdomino-pelvien (lymphome, cancer profond et abcès) et une biopsie d'artère temporale (chez le sujet âgé), 3 tubages gastriques, biopsie ostéo-médullaire.

Les autres examens complémentaires seront prescrits en fonction des premiers résultats et de l'examen clinique qu'il faut renouveler fréquemment.

Dans certains cas et en dernier recours, il est possible de proposer des traitements d'épreuves :

- corticothérapie devant une suspicion de maladie de Horton avec BAT négative.
- antibiothérapie à large spectre devant une suspicion de foyer infectieux profond
- traitement antituberculeux

N° 113 : ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITES CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

1°) Dans quel type d'allergie sont impliquées les IgE ?
2°) Quelles sont les autres manifestations allergiques liées aux IgE ?
3°) Comment sont synthétisées les IgE ?
4°) Où se situent les récepteurs des IgE ?
5°) Que va entraîner la réaction Ag-IgE correspondant ?
6°) Quels sont les différents types de médiateurs ?
7°) Comment peut-on explorer en pratique clinique le terrain atopique ?
8°) Quels sont les différents types d'hypersensibilité ?
9°) Donnez des exemples cliniques de chaque type d'hypersensibilité.
10°) Quels sont les principes du traitement d'un choc anaphylactique ?

1°) Dans quel type d'allergie sont impliquées les IgE ?

Réactions allergiques de type I selon la classification de Gell et Coombs (hypersensibilité immédiate)

NB : les IgE sont impliquées aussi dans la défense antiparasitaire

2°) Quelles sont les autres manifestations allergiques liées aux IgE ?

- Choc anaphylactique ; œdème de Quincke
- Conjonctivite, rhinite
- Asthme
- Dermatite atopique, urticaire
- Allergie digestive

3°) Comment sont synthétisées les IgE ?

Les IgE sont synthétisées par les plasmocytes à IgE dont le développement est stimulé par les lymphocytes T CD4+ et l'IL4 et l'IL13

4°) Où se situent les récepteurs des IgE ?

Les IgE se fixent par leur fragment Fc à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles

5°) Que va entraîner la réaction Ag-IgE correspondant ?

Activation des mastocytes, des polynucléaires basophiles entraînant une dégranulation et libération des médiateurs responsables des symptômes de l'anaphylaxie qui entraînent une augmentation de la vasoperméabilité, une contraction des muscles lisses, un chimiotactisme des éosinophiles, une agrégation plaquettaire.

6°) Quels sont les différents types de médiateurs ?

Médiateurs préformés :

- histamine

Médiateurs néoformés : (dérivent des phospholipides membranaires (acide arachidonique) après réaction de la phospholipase A_2).

- PAF – acether, prostaglandine
- thromboxane A_2, leucotrième

7°) Comment peut-on explorer en pratique clinique le terrain atopique ?

ATCD personnels et familiaux d'ATOPIE

ENVIRONNEMENT

- habitat
- chambre
- tabac
- animaux
- particularité chez la nourrice, crèche, école

Explorations cliniques :

- test cutané : prick test

Explorations biologiques :

- hyperéosinophilie
- dosage des IgE totales
- Phadiatop®
- dosage des IgE sériques par RAST

8°) Quels sont les différents types d'hypersensibilité ?

- I : hypersensibilité immédiate médiée par les IgE
- II : médiée par les IgG et les IgM et antigène membranaire
- III : médiée par les IgG et les IgM et antigène soluble
- IV : hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T.

9°) Donnez des exemples cliniques de chaque type d'hypersensibilité.

- I : atopie, urticaire, asthme, choc anaphylactique
- II : lupus érythémateux disséminé, anémie hémolytique
- III : lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde
- IV : maladies granulomateuses, tuberculose, lèpre, maladie coeliaque

10°) Quels sont les principes du traitement d'un choc anaphylactique ?

Arrêt de l'administration de l'agent

- En cas de signes cutanés ou respiratoires isolés : injections intra-veineuse d'un anti-histaminique (Polaramine® 5mg) et de corticoïdes (Solumédrol 1mg/Kg), surveillance

En cas de choc :

- Hospitalisation en soins intensifs
- 0,01 mg/Kg d'adrénaline en sous-cutané
- oxygénothérapie (6 à 8 L/min) voire ventilation assistée
- en cas de bronchospasme, β-2-agonistes en nébulisateur.
- En cas de persistance du choc : adrénaline en IV (0,5-5 µg/min chez l'adulte et 0,1-1 µg/min chez l'enfant) avec un remplissage vasculaire
- Corticoïdes intraveineux : Solumédrol 1 mg/Kg/ 6h

A distance : prescriptions de kits d'adrénaline auto-injectables (Anahelp®, Anakit®)

Si possible désensibilisation

N° 126 : IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE.

Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

1°) Rappelez la composition d'une électrophorèse des protéines sériques normale.

2°) Comment affirmer la monoclonalité d'une immunoglobuline devant un pic sur l'électrophorèse des protéines ?

3°) Quel est l'autre examen à réaliser devant un pic sur l'EPP ?

4°) Si le diagnostic le plus probable est un myélome, quelles sont les différents types possibles d'EPP en fonction du type d'immunoglobuline sécrétée ?

5°) Quels sont les arguments clinico-biologiques qui permettent de poser le diagnostic de gammapathie monoclonale bénigne ?

6°) Quelle est l'attitude thérapeutique à avoir devant ce type d'anomalie ?

7°) Quelles pathologies peuvent être responsables d'une immunoglobuline monoclonale associée ?

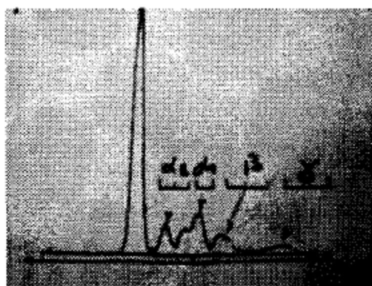
8°) Où se situe le pic d'une maladie de Waldenström ?

9°) Quelles sont les modifications de l'EPP en cas de syndrome inflammatoire ? En cas de syndrome néphrotique ?

10°) Qu'est ce que le POEMS syndrome ?

1°) Rappelez la composition d'une électrophorèse des protéines sériques normale.

Electrophorèse normale :



Albumine	Albumine	35-44 g/L
α1	α1-antitypsine+orosomucoïde	1-3 g/L
α2	Haptoglobine+céruloplasmine+CRP	5-8 g/L
β	β lipoprotéine+transferrine+IgA	4-10 g/L
γ	IgG+IgD+IgM+IgE	5-12 g/L

2°) Comment affirmer la monoclonalité d'une immunoglobuline devant un pic sur l'électrophorèse des protéines ?

C'est l'immunoélectrophorèse qui permet également de déterminer le type de chaîne légère.

3°) Quel est l'autre examen à réaliser devant un pic sur l'EPP ?

Le dosage pondéral des immunoglobulines.

Il permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale et de préciser l'éventuel effondrement des autres classes.

4°) Si le diagnostic le plus probable est un myélome, quelles sont les différents types possibles d'EPP en fonction du type d'immunoglobuline sécrétée ?

- Myélome non sécrétant, myélome à chaîne légère : hypogamma isolée
- Sécrétion d'IgG : pic étroit en γ
- Sécrétion d'IgA : pic étroit en β
- Sécrétion d'IgD : pic étroit en γ

5°) Quels sont les arguments clinico-biologiques qui permettent de poser le diagnostic de gammapathie monoclonale bénigne ?

Maintenant appelé gammapathie monoclonale de signification indéterminée.

Première cause de pic monoclonal (50%) :

1% de la pop > 50 ans, 10% des > 75 ans.

C'est un diagnostic d'élimination +++

Elle est dans 66% des cas à IgG, dans 20% des cas à IgM et dans 10% des cas à IgA.

Il n'y a pas d'atteinte osseuse, pas d'altération de l'état général

Biologie :

- EPP : Faible pic monoclonal (IgG<20g/L ou IgA<10g/L) et pas de baisse des autres classes
- Ca2+, NFS, Urée, créatinine, EPP urinaire : Normaux
- Plasmocytose médullaire < 10%,
- β2-microglobuline normale

6°) Quelle est l'attitude thérapeutique à avoir devant ce type d'anomalie ?

Abstention thérapeutique

Surveillance clinique et EPP ++++ au long cours

En effet, 25% des patients développent un myélome.

7°) Quelles pathologies peuvent être responsables d'une immunoglobuline monoclonale associée ?

- VIH, BK, ...
- LLC (de type IGM ou IGG, pic en γ), LMMC, LMNH
- LED, amylose AL, cirrhose, Polyarthrite rhumatoïde, dermatose bulleuse
- Déficit immunitaire

8°) Où se situe le pic d'une maladie de Waldenström ?

En γ, car l'immunoglobuline sécrétée est une IgM.

9°) Quelles sont les modifications de l'EPP en cas de syndrome inflammatoire ? En cas de syndrome néphrotique ?

- Syndrome inflammatoire : hyper $\alpha1\alpha2$ globulinémie.
- Syndrome néphrotique : hyper α_2-β globulinémie

10°) Qu'est ce que le POEMS syndrome ?

Association de :

- Polyneuropahtie
- Organomégalie
- Endocrinopathie
- Ig monoclonale
- Signes cutanés

N° 127 : TRANSPLANTATION D'ORGANES

- *Aspects immunolgogiques.*
- *Principes de traitement et surveillance*
- *Complications et pronostic*

1°) Quelle est la définition d'une transplantation ?

2°) Quelle est la définition d'une allogreffe ? Peut-elle être spontanément acceptée ?

3°) Quelle est la définition d'une autogreffe ? d'une xénogreffe ?

4°) Quelle est la définition d'une greffe orthotopique ? d'une greffe hérérotopique ?

5°) Quelles sont les grandes étapes immunologiques du rejet de greffe ?

6°) Quelles techniques d'identification des antigènes HLA peut-on utiliser ?

7°) Quelles sont les principales contre-indications à la transplantation rénale pour le receveur ?

8°) Quels sont les principaux examens complémentaires à réaliser pour sélectionner un donneur d'organe ?

9°) Quel est le mécanisme immunologique de base des rejets suraigus d'organes ? Comment les évite-t-on ?

10°) Quels sont les signes cliniques d'un rejet aigu de rein ? Comment en faites-vous le diagnostic ?

11°) Quels sont les principaux antigènes responsables des rejets aigus et suraigus ?

12°) Quel traitement immunosuppresseur utilise-t-on pour prévenir le rejet de greffe ?

13°) Quelles sont les principales complications d'un traitement immunosuppresseur ?

14°) Quelles sont les principales complications lors d'une greffe de moelle osseuse ?

15°) Quelle est la complication la plus redoutée dans les greffes de moelle ? Quelles sont les conditions à son apparition ?

16°) Quelle symptomatologie peut-on retrouver lors d'une GVHD aiguë ?

17°) Comment prouvez-vous simplement le diagnostic de GVHD aiguë ?

18°) Quelle symptomatologie peut-on retrouver lors d'une GVHD chronique ?

19°) Quels sont les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués lors d'une GVHD ?

20°) Quelles sont les conditions qu'il faut satisfaire pour avoir le droit de réaliser un prélèvement d'organe ?

21°) Comment prévenir la GVH transfusionnelle ?

1°) Quelle est la définition d'une transplantation ?

Greffe d'un organe (transplant) nécessitant le rétablissement de la continuité des gros vaisseaux.

2°) Quelle est la définition d'une allogreffe ? Peut-elle être spontanément acceptée ?

Le donneur et receveur sont génétiquement différents, mais appartiennent à la même espèce.

Non ; Elle est toujours spontanément rejetée.

3°) Quelle est la définition d'une autogreffe ? d'une xénogreffe ?

- Autogreffe : le donneur et le receveur sont le même individu
- Xénogreffe : le donneur et le receveur appartiennent à une espèce différente.

La greffe entre deux jumeaux homozygotes est une greffe syngénique.

4°) Quelle est la définition d'une greffe orthotopique ? d'une greffe hérérotopique ?

- Orthotopique : le greffon est placé dans la situation anatomique normale.
- Hétérotopique : le greffon est placé à un autre endroit.

5°) Quelles sont les grandes étapes immunologiques du rejet de greffe ?

Rôle prépondérant de l'immunité cellulaire.

- Les lymphocytes CD4 reconnaissent spécifiquement les Ag HLA de classe II du greffon grâce aux cellules présentatrices de l'antigène (cellule dendritiques ...)
- Les lymphocytes CD4 prolifèrent et activent les lymphocytes cytotoxiques CD8 qui reconnaissent spécifiquement les Ag HLA de classe I.
- La sécrétion de lymphokines active les macrophages

Rôle accessoire de l'immunité humorale

- Sauf dans les rejets suraigus où les anticorps anti-HLA préexistants ont une action cytotoxique par activation du complément.
- Mémoire immunologique spécifique vis à vis des Ag HLA du donneur (responsable du rejet suraigu).

6°) Quelles techniques d'identification des antigènes HLA peut-on utiliser ?

- Réaction sérologique avec des anticorps spécifiques anti-HLA
- Culture mixte lymphocytaire
- Biologie moléculaire

7°) Quelles sont les principales contre-indications à la transplantation rénale pour le receveur ?

- Age supérieur à 65 ans (surtout âge physiologique)
- Néoplasie
- Infection VIH
- Psychose
- Ulcère en évolution.

8°) Quels sont les principaux examens complémentaires à réaliser pour sélectionner un donneur d'organe ?

- Groupage sanguin ABO et Rhésus
- Typage HLA : A, B et DR
- Sérologie : HBV ; HIV ; HTLV ; CMV
- Cross-match lymphocytaire (cherche des anticorps anti-HLA chez le receveur dirigés contre les antigènes du greffon)

9°) Quel est le mécanisme immunologique de base des rejets suraigus d'organes ? Comment les évite-t-on ?

Pré-immunisation contre les antigènes HLA du donneur (due à une greffe antérieure, une grossesse ou une transfusion) qui entraîne la production d'anticorps anti-HLA cytotoxiques.

Ces anticorps sont détectés par la posivité du cross-match avant la transplantation et contre-indiquent la greffe.

10°) Quels sont les signes cliniques d'un rejet aigu de rein ? Comment en faites-vous le diagnostic ?

Signes généraux :

- fièvre ; tachycardie ; HTA
- prise de poids ; chute de la diurèse

Signes locaux : greffon douloureux et augmenté de volume

→ Ponction-biopsie rénale avec examen anatomopathologique.

La biologie montre :

- *une altération de la fonction rénale*
- *une baisse de la natriurèse*
- *une protéinurie*

11°) Quels sont les principaux antigènes responsables des rejets aigus et suraigus ?

- Ag HLA de classe II : DR (déclenche le mécanisme de rejet)
- Ag HLA de classe I : A et B (phase effectrice cytotoxique)

12°) Quel traitement immunosuppresseur utilise-t-on pour prévenir le rejet de greffe ?

Au long cours et souvent en association :

- Corticothérapie : Prednisone per os
- Azathioprine : Imurel® per os
- Ciclosporine : Sandimmun® per os

13°) Quelles sont les principales complications d'un traitement immunosuppresseur ?

Infections :

- virales : CMV ; EBV ; HSV
- bactériennes : tuberculose ; pneumopathie bactérienne
- parasitaires : pneumocystose ; toxoplasmose
- mycoses : candidose ; aspergillose

Cancers :
- lymphome
- cancer cutané (carcinome spinocellulaire)
- cancer du col de l'utérus, du poumon, du sein, du colon ...

14°) Quelles sont les principales complications lors d'une greffe de moelle osseuse ?

- Aplasie post-greffe (infections et hémorragies)
- Rejet de greffe (suraigu, aigu ou chronique)
- Réaction du greffon contre l'hôte (aiguë ou chronique)
- Immunodépression.

15°) Quelle est la complication la plus redoutée dans les greffes de moelle ? Quelles sont les conditions à son apparition ?

Maladie du greffon contre l'hôte
3 conditions :
- Différences d'histocompatibilité entre donneur et receveur
- Présences de cellules immunocompétentes dans le greffon
- Immunodépression du receveur.

16°) Quelle symptomatologie peut-on retrouver lors d'une GVHD aiguë ?

Signes généraux :
- altération de l'état général
- fièvre

Signes cutanés :
- rash ; érythrodermie

Signes digestifs :
- diarrhées ; hémorragies digestives
- douleurs abdominales et vomissements
- ictère cholestatique

17°) Comment prouvez-vous simplement le diagnostic de GVHD aiguë ?

Biopsie cutanée, pour examen anatomopathologique.

18°) Quelle symptomatologie peut-on retrouver lors d'une GVHD chronique ?

Signes généraux :
- altération de l'état général

Signes cutanéomuqueux :
- hypo ou hyperpigmentation cutanée
- peau sclérodermiforme
- syndrome sec buccal et oculaire

Signes hépatiques :
- cytolyse hépatique (95% des cas) avec parfois ictère

19°) Quels sont les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués lors d'une GVHD ?

Immunité cellulaire :
- Les lymphocytes T du donneur reconnaissent les alloantigènes majeurs et mineurs du système HLA du receveur.
- D'où activation et prolifération des lymphocytes T CD8 et recrutement d'autres cellules cytotoxiques (macrophages, cellules NK...).

20°) Quelles sont les conditions qu'il faut satisfaire pour avoir le droit de réaliser un prélèvement d'organe ?

- critères irréfutables de mort cérébrale
- diagnostic posé par une personne n'appartenant pas à l'équipe de prélèvement ni de greffe
- pas de refus du patient connu
- équipes de prélèvement et de greffe différentes
- prélèvement anonyme et gratuit
- greffe et prélèvement réalisés dans un établissement autorisé.

21°) Comment prévenir la GVH transfusionnelle ?

Elle se voit chez les patients immunodéprimés.

L'irradiation des produits sanguins labiles permet de prévenir cette complication en bloquant la multiplication des lymphocytes T présents dans le produit.

N° 327 : PHENOMENE DE RAYNAUD

- Devant un phénomène de Raynaud, argumentez les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

1°) Rappelez la clinique du phénomène de Raynaud avec la physiopathologie.

2°) Quelles sont les principales étiologies de syndrome de Raynaud secondaires ?

3°) Quels sont les arguments en faveur du diagnostic de maladie de Raynaud ?

4°) Comment faire la différence entre un phénomène de Raynaud et une acrocyanose ?

5°) Quels sont les arguments en faveur d'une sclérodermie ?

6°) Quelles sont les mesures thérapeutiques à prendre devant un phénomène de Raynaud ?

7°) Donner la définition d'une cryopathie ; d'une cryoglobuline.

8°) Quels sont les éléments cliniques d'une cryopathie ?

9°) Quels sont les arguments biologiques d'une cryopathie ?

10°) Comment rechercher une cryoglobulinémie ?

11°) Quelles sont les étiologies des cryoglobulinémies ?

1°) Rappelez la clinique du phénomène de Raynaud avec la physiopathologie.

Phase	Clinique	Physiologie
Phase syncopale	Pâleur, sensation de froid	ischémie par spasme des artères digitales
Phase ischémique	Cyanose, Paresthésies, Engourdissement	dilatation des capillaires, hypoxémie
Phase de réchauffement	Hyperhémie→érythrose digitale, Douleur (élancement).	reprise du flux sanguin dans les capillaires dilatés

- Le tableau clinique peut être simplement une cyanose isolée.
- Il peut toucher le bout du nez, le lobe des oreilles.
- Ce phénomène survient en cas d'exposition au froid, puis au cours du réchauffement et dure quelques minutes.

2°) Quelles sont les principales étiologies de syndrome de Raynaud secondaires ?

- Connectivites ++ : Sclérodermie, LED, Polyarthrite rhumatoïde, …
- Artériopathie : athérosclérose++, occlusion artérielle aigue, …
- HTA primitive
- Neuro : Syringomyélie, AVC, Syndrome du canal carpien, syndrome du défilé thoracique
- Hémato : Maladie des Agglutinines froides, Cryoglobulinémie, syndromes myéloprolifératifs
- Traumatique : syndrome du marteau-piqueur, piano, dactylographie,…
- Hypothyroïdie
- Médicaments : Dérivés de l'ergot de seigle, méthylsergide, β-bloquants, vinblastine, bléomycine, Cisplatine

3°) Quels sont les arguments en faveur du diagnostic de maladie de Raynaud ?

- C'est un diagnostic d'élimination. +++
- Elle touche plus les femmes (5 fois plus fréquent) de 20-40 ans.
- Touche surtout les mains, les orteils dans 40% des cas.
- Souvent associé à un angor de Prinzmetal, une migraine → Prédisposition au spasme vasculaire+++
- Examen clinique normal : Pouls périphériques présents, parfois tension du tissu digital sous-cutané.
- Pas d'indication à l'artériographie.
- Evolution : Extension à d'autres doigts, nécrose (rare), amélioration spontanée (15%)

4°) Comment faire la différence entre un phénomène de Raynaud et une acrocyanose ?

L'acrocyanose correspond à une vasoconstriction artérielle et dilatation secondaire → cyanose qui est accentuée par le froid. Contrairement au Raynaud, la cyanose est permanente.

5°) Quels sont les arguments en faveur d'une sclérodermie ?

Syndrome de Raynaud chez 90% des patients atteints de sclérodermie++++.

Il faut toujours rechercher une sclérodermie devant un Raynaud du fait de la gravité de la maladie.

→Recherche d'Ac anti-topo-isomérase (Scl70), antinucléolaire, anticentromère et capillaroscopie.

Signes en faveur d'une sclérodermie :

- Atteinte des 10 doigts, phase syncopale++, pas de rémission estivale
- Association à des ulcérations/nécroses digitales ++
- Signes cutanés de la sclérodermie (sclérodactylie, télangiectasies)
- Atteinte viscérale (pulmonaire, rénale)

Le plus souvent la sclérodermie est diagnostiquée entre 5 et 9 ans après l'apparition du phénomène de Raynaud.

6°) Quelles sont les mesures thérapeutiques à prendre devant un phénomène de Raynaud ?

- Se protéger du froid (gants, vêtements chauds),
- Contre-indication au tabac, éviter le stress, les β-bloquants, ...
- En cas de forme sévère : antagonistes calciques (diltiazem, nifédipine)
- Traitement étiologique si possible.
- Prise en charge chirurgicale en cas de nécrose évoluée.

7°) Donner la définition d'une cryopathie ; d'une cryoglobuline.

- Cryopathie : vascularite non granulomateuse, atteignant les vaisseaux de petites tailles et les sites localisés au froid.
- Cryoglobuline : ce sont des immunoglobulines sériques qui précipitent au froid et se dissolvent lors réchauffement.

8°) Quels sont les éléments cliniques d'une cryopathie ?

- Purpura vasculaire aggravé par le froid
- Accompagné d'un acrosyndrome

Associé à une atteinte :

- articulaire
- rénale (glomérulonéphrite membranoproliférative)
- neurologique : polynévrite

9°) Quels sont les arguments biologiques d'une cryopathie ?

- Hypogammaglobulinémie
- Abaissement CH 50, C4
- LWR positif

10°) Comment rechercher une cryoglobulinémie ?

- Prélèvement du sérum en laissant coaguler à 37° puis incubation du sérum à 4° pendant 24 h puis recherche d'un précipité.

11°) Quelles sont les étiologies des cryoglobulinémies ?

- Infectieux : hépatite C /B ; endocardite → (sérologie Hep B, C)
- Auto-immune : lupus → (FAN, Ac anti DNA natif)
- Syndrome lymphoprolifératif : myélome, Waldenstrom, LLC ...
- Idiopathique